



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ÜMRANİYE EğİTİM VE ARAęTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**2015-2021 YILLARI ARASINDA ÜMRANİYE EğİTİM VE
ARAęTIRMA HASTANESİ ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI
KLİNİğİNDE TAKİP EDİLEN MİYOKARDİT TANILI
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ezgi Bozkurt

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**2015-2021 YILLARI ARASINDA ÜMRANİYE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
KLİNİĞİNDE TAKİP EDİLEN MİYOKARDİT TANILI
HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ezgi Bozkurt

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mehmet KARACAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca her daim desteğini hissettiğim, engin bilgi ve tecrübesiyle destek ve teşvikini bizden esirgemeyen, hekimlik adına sayısız şeyi öğrendiğim, iyi hekimlik konusunda örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Betül SÖZERİ'ye;

Asistanlık eğitim süresince bütün bilgi ve birikimlerini sabırla ve hevesle aktaran, dertlerimizi dinleyen, asistanlık sürecimde bana gerçek anlamda destek olan, öğrencisi olmaktan onur duyduğum, eğitim sorumlumuz Prof. Dr. İlke Mungan AKIN'a;

Tez çalışmamın her aşamasında gösterdiği yoğun ilgi ve sabır nedeniyle minnettar olduğum ve kendisi ile çalışabildiğim için kendimi şanslı hissettiğim tez hocam Prof. Dr. Mehmet KARACAN'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan kliniğimizin tüm değerli hocalarına, kliniğimizde beraber çalıştığımız uzmanlarımıza ve çocuk sağlığı ve hastalıkları ilgili genel misyonumun oluşmasına katkıda bulunan Baş Asistan Dr. Canan Hasbal AKKUŞ'a; Tezimin hazırlık ve çalışma aşamalarında emeğini ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan zevk aldığım Çocuk Kardiyoloji uzmanı Dr. Özlem SARISOY'a;

Asistanlık sürecim boyunca beraber zevkle, sevgi, saygı ve uyum içinde çalıştığım, dostluk ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli asistan arkadaşlarıma;

Beni bugünlere getiren, karşılıksız ve sonsuz fedakârlık ve şefkatle muamele eden, haklarını asla ödeyemeyeceğim canım annem ve babam Halit- Vicdan İPEKÇİ'ye, hayatın tüm zorluklarını benimle paylaşan, her zaman sabır ve anlayışla yanımda olan sevgili eşim Burak BOZKURT'a;

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Ezgi Bozkurt
İstanbul -2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Amaç	2
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Miyokardit.....	3
2.1.1. Etiyoloji.....	3
2.1.2. İnsidans	5
2.1.3. Patogenez	6
2.1.3.1. Akut viral faz.....	6
2.1.3.2. Subakut immün faz	6
2.1.3.3. Kronik miyopatik faz	7
2.1.4. Klinik bulgular	8
2.1.5. Tanı	10
2.1.5.1. Elektrokardiyografi değişiklikleri	10
2.1.5.2. Ekokardiyografik bulgular	12
2.1.5.3. Kardiyak biyobelirteçler.....	12
2.1.5.4. B tip NP veya Beyin Natriüretik Peptid (BNP)	13
2.1.5.5. Göğüs röntgeni	13
2.1.5.6. İnflamatuvar belirteçler	14
2.1.5.7. Kardiyak manyetik rezonans	14
2.1.5.8. Endomiyokardiyal biyopsi	16
2.1.6. Ayırıcı Tanı	17
2.1.6.1. Konjestif kalp yetmezliği semptomlarıyla başvuran Hastalıklar	17

2.1.6.1.1. Koroner arter anomalileri.....	17
2.1.6.1.2. Aort koartasyonu.....	18
2.1.6.1.3. Endokardiyal fibroelastozis.....	18
2.1.6.2. Sepsis	18
2.1.6.3. Metabolik hastalıklar.....	19
2.1.6.4. Ritim bozuklukları	19
2.1.6.5. Solunum sıkıntısı semptomlarıyla başvuran hastalıklar.....	19
2.1.7. Tedavi.....	19
2.1.7.1. Hemodinamik destek.....	19
2.1.7.2. Kalp yetmezliği tedavisi.....	20
2.1.7.3. Aritmi yönetimi.....	21
2.1.7.4. Antikoagülasyon	21
2.1.7.5. İmmünmodülatör tedavi	22
2.1.7.5.1. İntravenöz İmmunglobulin (IVIG).....	22
2.1.7.5.2. Antiviral tedaviler	22
2.1.7.6. İmmüsupresif tedavi (Kortikosteroid, siklosporin, azatiopürin)	23
2.1.7.7. Fiziksel aktivite	23
2.1.8. Prognoz	23
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
3.1. Çalışma Protokolü	25
3.2. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR DİZİNİ

ACCF	: Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACEI	: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
AF	: Atrial Fibrilasyon
AHA	: American Heart Association
ASYE	: Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
AV	: Atriyoventriküler
AY	: Aort Yetmezliği
BNP	: Beyin Natriüretik Peptid
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz Miyokardiyal Band İzoenzimi
CMV	: Sitomegalovirüs
CMR	: Kardiyak Manyetik Rezonans
CRP	: C Reaktif Protein
CVB	: Coxsackie B Virüs
DKMP	: Dilate Kardiyomiyopati
EBV	: Epstein-Bar Virüs
ECMO	: Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EMB	: Endomiyokardiyal Biyopsi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
HCV	: Hepatit C Virüsü
HGB	: Hemoglobin
HHV-6	: Human Herpesvirüs Tip 6
HIV	: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
HSV	: Herpes Simplex Virus
IFN	: İnterferon
IVIG	: İntravenöz İmmünoglobülin

ICD	: İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatörler
JİA	: Juvenil İdiopatik Artrit
KF	: Kısalma Fraksiyonu
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği
LV	: Sol Ventrikül
LVIDd	: Sol Ventrikül Diastol Sonu Çapı
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVKF	: Sol Ventrikül Kısalma Fraksiyonu
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MY	: Mitral Yetmezlik
NK	: Doğal Öldürücü Hücreler
NSAİD	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PLT	: Platelet
RSV	: Respiratuvar Sinsitiyal Virüs
SD	: Standard Deviation.
SVT	: Supraventriküler Taşikardi
S3 gallop	: Üçüncü Kalp Sesi
TGF	: Transforming Growth Factor
TLR	: Toll Like Receptor
VAD	: Ventriküler Yardımcı Cihaz
VF	: Ventriküler Fibrilasyon
VT	: Ventriküler Taşikardi
WBC	: Beyaz Küre Sayı

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. Miyokarditin seyri	7
Şekil 2.2. Kliniğimizde takip edilen 2 nolu hastanın elektrokardiyogramı	11
Şekil 2.3. Kliniğimizde takip edilen 32 nolu hastanın elektrokardiyogramı	11
Şekil 2.4. Kliniğimizde takip edilen 35 nolu hastanın holter kaydı.....	12
Şekil 2.5. Kliniğimizde takip edilen 37 nolu hastanın akciğer filmi.....	14
Şekil 2.6. Miyokardit ile uyumlu CMR görüntüleri	15
Şekil 4.1. Cinsiyete göre miyokardit sıklığı.....	27
Şekil 4.2. Aylara göre başvurular	28
Şekil 4.3. Mevsimlere göre başvurular	29
Şekil 4.4. Etiyolojik faktörler.....	29
Şekil 4.5. Fizik muayene bulguları	31
Şekil 4.6. Başvuruda EKG bulguları.....	32
Şekil 4.7. Hastaların takipte saptanan EKG bulguları	32
Şekil 4.8. Ekokardiyogram bulguları	34
Şekil 4.9. Hastaların tedavi rejimleri	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Miyokardit etiyojisi enfeksiyöz nedenler.....	4
Tablo 2.2. Miyokardit etiyojisi nonenfeksiyöz nedenler.....	5
Tablo 2.3. Miyokarditin Klinik bulguları	8
Tablo 2.4. 2018 Lake Louis Kriterleri.....	16
Tablo 4.1. Cinsiyete göre miyokardit sıklığı	28
Tablo 4.2. Hastaların başvuru şikayetleri	30
Tablo 4.3. Hastaların başvuru şikayetlerinin sistemlere göre sınıflandırılması.....	30
Tablo 4.4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyogram verileri.....	33
Tablo 4.5. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.6. Yatış süresi-yaş ilişkisinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.7. Prognoza etki eden faktörler	38

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, hastanemizdeki akut miyokardit tanısı ile izlenen hastaları retrospektif olarak inceleyerek; hastaların başvuru şikayetleri, başvuru anındaki fizik muayene bulguları, geliş laboratuvar, EKG, EKO bulguları, tedavi yöntemleri ve tedavi bitimindeki laboratuvar, elektrokardiyogram, ekokardiyogram bulgularını inceleyerek prognozu belirleyecek faktörlerin varlığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Olgular Ve Yöntem: Çalışma grubu; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği'nde Ocak 2015 ile Eylül 2021 tarihleri arasında akut viral miyokardit tanısı ile takip edilen 0- 18 yaş arası 37 hastadan oluşmaktadır. Hastalara ait; demografik bilgiler, öykü, fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme yöntemleri, tedavide kullanılan ilaçlar ve izlem süreci incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda yaş ortalaması $13,4 \pm 3,9$ saptandı. Hastaların %83,8'i erkekti. Hastaların en sık başvuru şikayetleri; göğüs ağrısı (%89,2), ateş (%16,2), nefes darlığı (%10,8) olarak saptandı. Hastalarda takipne (%10,8) ve taşikardi (%10,8) en sık saptanan fizik muayene bulguları olarak tespit edildi. CRP hastaların %35'inde, CK-MB %72,9'sinde, troponin hastaların tamamında yüksek saptandı. Altta yatan etiyolojik nedenlerden en sık üst solunum yolu enfeksiyonu (%54) saptandı. 12 hastanın 2'sinde viral seroloji pozitif saptandı (%16,7). Başvuruda 15 hastanın (%40,5) patolojik elektokardiyogram bulgusu olduğu saptandı. En sık saptanan patolojik EKG bulguları; ST elevasyonu (%27), sinüs taşikardisi (%21,6), T negatifliği (%8,1) idi. Klinik takipte hastaların %35'inde EKG değişikliği saptanıp en sık ST elevasyonu (%24,3) olduğu tespit edildi. Hastaların en sık ekokardiyogram bulgusunun sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (%13,5) olduğu saptandı. Tedavide hastaların %70,2'si NSAİD, %16,2'si IVIG, %8,1'i inotropik ilaçlar, %8,1'i plazmaferez, %8,1'i ECMO desteği aldı. Hastanede ortalama yatış süresi $7,2 \pm 6,9$ gün olarak saptandı. Hastaların sadece biri (%2,7) kaybedildi.

Sonuç: Akut miyokardit başvuru Şikayetleri, klinik bulguları çocukluk döneminde önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Her ne kadar klinik genellikle kendini sınırlasa da fulminan seyir gösterme potansiyeli nedeniyle akut miyokardit tanısı almış hastaların yakın izlemi, klinik ciddiyet gösteren olgularda tetkiklerin gerektiğinde yapılması ve ağır seyreden olgularda ECMO desteği dahil gerekli tedavilerin verilmesi hastalığın prognozu açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokardit, viral, ocuk, prognoz, troponin



ABSTRACT

Objective: In our study, patients followed in our hospital with the diagnosis of acute myocarditis retrospectively examining; referral of patients ' complaints, physical examination findings in reference upon arrival at the laboratory findings, ECG and ECHO findings, treatment methods, and at the end of treatment in the elderly, electrocardiogram, echocardiogram findings by examining aimed to identify the presence of factors that will determine the prognosis.

Patients and Methods: September January 2015 to Dec Dec 2021, the study group consisted of 37 patients aged 0 to 18 years who were followed up with a diagnosis of acute viral myocarditis at the Department of Child Health and Diseases of the University of Health Sciences Umraniye Educational and Research Hospital. Demographic information, history, physical examination findings, laboratory results, imaging methods, drugs used in treatment and the follow-up process of the patients were examined.

Results: In our study, the mean age was $13,4 \pm 3.9$. 83,8% of the patients were male. The most common complaints of the patients were chest pain (89,2%), fever (16,2%), shortness of breath (10,8%). Tachypnea (10,8%) and tachycardia (10,8%) were found to be the most common physical examination findings in patients. CRP was detected in 35% of patients, CK-MB was detected in 72,9%, troponin was found to be high in all patients. The most common upper respiratory tract infection (54%) was detected for the underlying etiological reasons. viral serology was positive in 2 out of 12 patients (16,7%). It was found that 15 patients (40,5%) had pathological electrocardiogram findings in the application. The most common pathological ECG findings were ST elevation (27%), sinus tachycardia (21,6%), T-negativity (8,1%). In clinical follow-up, ECG changes were detected in 35% of patients and ST elevation was found to be the most common (24,3%). The most common echocardiogram finding of the patients was left ventricular systolic dysfunction (13,5%). In the treatment, 70,2% of the patients received NSAIDs, 16,2% IVIG, 8,1% inotropic drugs, 8,1% plasmapheresis, 8,1% ECMO support. The mean duration of hospitalization was

7,2±6,9 days. Only one (2,7%) of the patients had excitus.

Conclusion: Complaints of patients with acute myocarditis, clinical manifestations of which may differ significantly in childhood. Although the clinic usually limits itself, close monitoring of patients diagnosed with acute myocarditis due to its potential to show a fulminant course, conducting examinations when necessary in cases of clinical severity, and providing the necessary treatment, including ECMO support in severe cases, is important for the prognosis of the disease.

Key Words: Acute myocarditis, viral, pediatric, prognosis, troponin



1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1.GİRİŞ

Miyokardit, kalp kasının histolojik, immünolojik veya immünohistolojik olarak kanıtlanabilen inflamatuvar hastalığıdır (1). Miyokardit nedenleri, temel olarak enfeksiyöz, nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olabilmektedir. En sık etken virüslerdir. Viral miyokarditlerden en sık görüleni ise Cocksackie B virüs (CVB), adenovirüs, parvovirüs B19, Epstein-Barrvirüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV) ve insan herpes-6 virüsüdür (HHV-6) (2). Akut miyokarditin klinik bulgularının çok çeşitli olması nedeniyle gerçek insidansını saptamak zordur. Farklı yayınlara göre çocuklarda tahmin edilen miyokardit insidansı 1/100.000'dir (3, 4).

Klinik tablo hafif bir subklinik dönemden akut kardiyak yetmezlik ve ani kardiyak ölüme kadar değişen tablolarda görülebilmektedir. (5, 6). Akut miyokardit çocukluk çağında görülen dilate kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliğinin en sık nedenleri arasındadır (7). Akut miyokarditte solunum sıkıntısı veya bulantı, kusma karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar klinisyeni öncelikle solunum yolu enfeksiyonu, gastroenterit gibi diğer tanılara yönlendirebilir (1, 8, 9).

Akut miyokarditin kliniği nonspesifik olması nedeniyle tanı için öncelikle hastalıktan şüphelenmek gerekir. Klinik değerlendirmeler miyokardit şüphesi uyandırdığında tanıya yönelik basamaklar takip edilir. Teşhis için elektrokardiyogram, kardiyak enzimler, ekokardiyografi ve viral seroloji gibi nonspesifik tetkikler yapılmaktadır. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ise son yıllarda akut miyokardit tanısında kullanımı yaygınlaşan bir görüntüleme yöntemidir. Tanı için altın standart miyokart biyopsisi olarak belirlenmesine rağmen yöntemin komplikasyona açık olması ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle biyopsiye nadiren başvurulmaktadır (10).

Akut miyokardit tedavisinde en önemli basamak destek tedavisi olmakla beraber standart tedavi; mutlak yatak istirahati, kalp yetmezliğinin takip ve tedavisi, aritmilerin tespiti ve tedavisi ve immunomodülatör tedaviyi içerir. Fulminan olgularda ECMO veya ventriküler destek cihazı uygulanmaktadır (11).

Akut miyokardit tüm tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen kliniğin çok ağır seyretmesi ve geç dönem sekellerin olması nedeniyle çocukluk çağında önemli bir

mortalite ve morbidite sebebidir (12). Hastalarda komplikasyonsuz iyileşme görülebilse de dilate kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği, kalp transplantasyonu ve ani ölüm gibi ciddi tablolar görülebilir. Fulminan seyreden hastaların erken dönemde tanı alması ve gerekli farmakolojik ve destek tedavilerinin erken dönemde başlaması morbidite ve mortalitelerini azaltacaktır (13).

1.1 AMAÇ

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, miyokardit tanısı ile izlenen olguların başvuru tedavi ve izlem süreçlerini retrospektif olarak inceleyerek; demografik bilgileri, kliniğe başvuru şikayetleri, başvuru anındaki fizik muayene bulguları, geliş EKG, EKO bulguları, kardiyak belirteçleri, tanı yöntemleri, tedavide kullanılan ilaçlar ve tedavi bitiminde EKG, EKO bulgularının değerlendirilerek prognozu belirleyecek faktörlerin varlığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Miyokardit, temelde enfeksiyöz nedenlerin ön planda olduğu birçok farklı etiyoloji nedenli miyokardiyumun inflamatuvar hastalığı olarak bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı tanıma göre ise kalp kasının histolojik, immünolojik veya immünhistolojik olarak kanıtlanabilen inflamatuvar hastalığıdır (1). İnflamasyonun oluşturduğu patolojik süreç kalbin ileti sistemini temelden etkileyerek kalp yetmezliği, dilate kardiyomiopati ve ilerleyen olgularda ölüme yol açabilmektedir.

2.1.1 Etiyoloji

Miyokardit nedenleri, temel olarak enfeksiyöz, nonenfeksiyöz (toksik, sistemik hastalıklar, hipersensitivite reaksiyonları vb.) olarak iki grupta incelenebilir. (Tablo 2.1, Tablo 2.2)

Hastalığın etiyolojisinde birçok etken mevcuttur. Enfeksiyonlar, ilaçlar, immün hastalıklar, hipersensitivite reaksiyonları miyokardite sebep olabilir. Pediatrik olgularda en sık neden enfeksiyöz etkenler olup, enfeksiyöz etkenler içinde de viral etkenlerin ön planda olduğu bilinmektedir. Viral miyokarditlerden en sık görüleni ise Coxsackie B virüs (CVB), adenovirüs, parvovirüs B19, Epstein-Barrvirüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV) ve insan herpes-6 virüsüdür (HHV-6) (2). Olguların, etnik ve coğrafik varyasyon gösterdiği bilinmektedir (14, 15). Asya ülkelerinde miyokarditin en sık nedeni hepatit C virüsü olarak bildirilmiştir (16). Almanya'da parvovirüs B19 miyokardit etiyolojisinde en sık tespit edilen viral ajandır (17).

Çocuklarda bakteriyel miyokardit nadirdir (insidans %0,2-%1,5) ve sepsis sonrasında görülür. Meningokok, salmonella, campylobacter, brucella, tularemi, streptokok, stafilokok, listeria monositogenez bakterimleri miyokardite sebep olabilir (18, 19). Borrelia burgdorferinin sebep olduğu Lyme Hastalığı da miyokardit nedenidir (20, 21). Nadir olarak, pediatrik miyokardit olguları non enfeksiyöz nedenler olan otoimmün ve sistemik hastalıklar, toksik nedenler ve hipersensitivite reaksiyonları ile de ilişkilendirilmiştir (16). Tüm bu etiyolojik faktörlere rağmen miyokarditlerin büyük çoğunluğunda sebep bulunamamakta ve idiyopatik olarak değerlendirilmektedir (22).

Tablo 2.1. Miyokardit enfeksiyöz nedenler (11)

Enfeksiyöz etkenler	
<u>Virüsler</u>	<u>Spiroketler</u>
Adenovirüs	Leptospiroz
Arbovirüs	Borrelia burgdorferi
Coxsackie B virüs	Treponema pallidum
Sitomegalovirüs	
Deng	<u>Riketsiyalar</u>
Ekovirüs	Q-Ateşi
Ebstein-Barr Virüsü	Tifo
Hepatit B ve C	
Varicellazoster	<u>Helmintik enfeksiyonlar</u>
Herpesvirüs	Ascariasis
HIV	Ekinokokus
İnfluenza A ve B	Filiariasis
Kabakulak	Şiştozomiazis
Parvovirüs	Strongloidiasis
Polio	
Kızamıkçık	
Kızamık	
Kuduz	
<u>Bakteriyel etkenler</u>	<u>Mikozlar</u>
Aktinomiçoz	Aspergilloz
Bartonella	Blastomikoz
Brusella	Candida
Klamidya	Coccidomikoz
Kolera	Histoplazmoz
Clostridyum	Mukormikoz
Difteri	Nokardia
Gonokok	
Hemafilus	<u>Protozoalar</u>
Legionella	Plasmodium falciparum
Meningokoklar	Trypanosoma cruzi
Mikoplazma	Toksoplazma gondi
Pnömonokoklar	Chagas
Salmonella	Entamoeba histolytic
Stafilokok	Leishmania
Streptokok	
Tetanus	
Tüberküloz	
Tularemia	

Tablo 2.2. : Miyokardit nonenfeksiyöz nedenler (11)

<u>Nonenfeksiyöz etkenler</u>
<u>Toksik nedenler</u>
Alkol Antrasiklin Arsenik Karbonmonoksit Katekolaminler Kokain Siklofosfamid Ağır Metaller (Kurşun, Demir, Bakır)
<u>Sistemik Hastalıklar</u>
Kollajen-Vasküler hastalıklar Wegener granulom Kawasaki Hipereozinofili İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları Sarkoidoz Tirotoksikoz Çölyak hastalığı
<u>Hipersensitive Reaksiyonları</u>
Antibiyotikler (Penisilin, Sefalosporinler, Sülfonamidler) Klozapin Diüretikler Dobutamin Böcek ısırığı (Arı, Örümcek vs) Lityum Metildop Yılan ısırığı Tetanus toksini

2.1.2 İnsidans

Miyokardit, çocuklarda nadir görülen bir hastalıktır. Yıllık insidansı yayınlarda 100.000 olguda 1-2 arasında gösterilmiştir (3, 4). Tekil üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda yürütülen retrospektif bir çalışmada, acil servise başvuran olgular içindeki miyokardit sıklığı 10.000 vizitte 0,5 olarak belirlenmiştir (8). Literatürde

benzer insidans oranlarının bildirildiği çalışmaların varlığına ek olarak, bu çalışmalarda infant ve adolesan dönemde pik yaptığı belirtilmiştir (23, 24). Miyokardit olgularında subklinik seyrin de görülmesi nedeniyle klinik asemptomatik ya da nonspesifik semptomlar şeklinde görülür. Bu nedenle miyokarditin gerçek insidansını saptamak zordur. Otopsi çalışmalarında, ani ve beklenmeyen çocuk ölüm olgularının %10-20'sinde miyokardit tutulumu gösterilmiştir (25).

2.1.3. Patogenezi

Temel olarak viral miyokardit patofizyolojik açıdan; akut viral faz, subakut immün faz, kronik miyopatik faz olmak üzere 3 aşamadan meydana gelmektedir. (Şekil 1)

2.1.3.1. Akut Viral Faz

Miyokardit potansiyel patojenik bir virüsün vücuda girişiyle tetiklenir. Alındıkları bölgelerde proliferen olan virüsler, lenfatik veya hematojen yolla sistemik dolaşıma, oradan da miyokard dokusuna geçiş yapar. Hedef miyokard hücresine ulaşan virüs, spesifik reseptörünü kullanır ve hücreye giriş yapar (26). Bu faz kısa sürer ve çoğunlukla klinisyenlerin gözünden kaçır.

Miyositlerdeki viral proliferasyon direkt doku hasarı oluşturabilir. Fakat en büyük hasarı immün sistemin virüs ile etkileşime girmesi oluşturur. Virüsün hücreye girişi hücre içi sinyal yollarını, tirozinkinazları (p56, Fyn, Abl) aktive eder (26). Bu sinyallerin etkinleştirilmesi, konak hücreye daha fazla virüsün girmesine sebep olur.

2.1.3.2. Subakut İmmün Faz

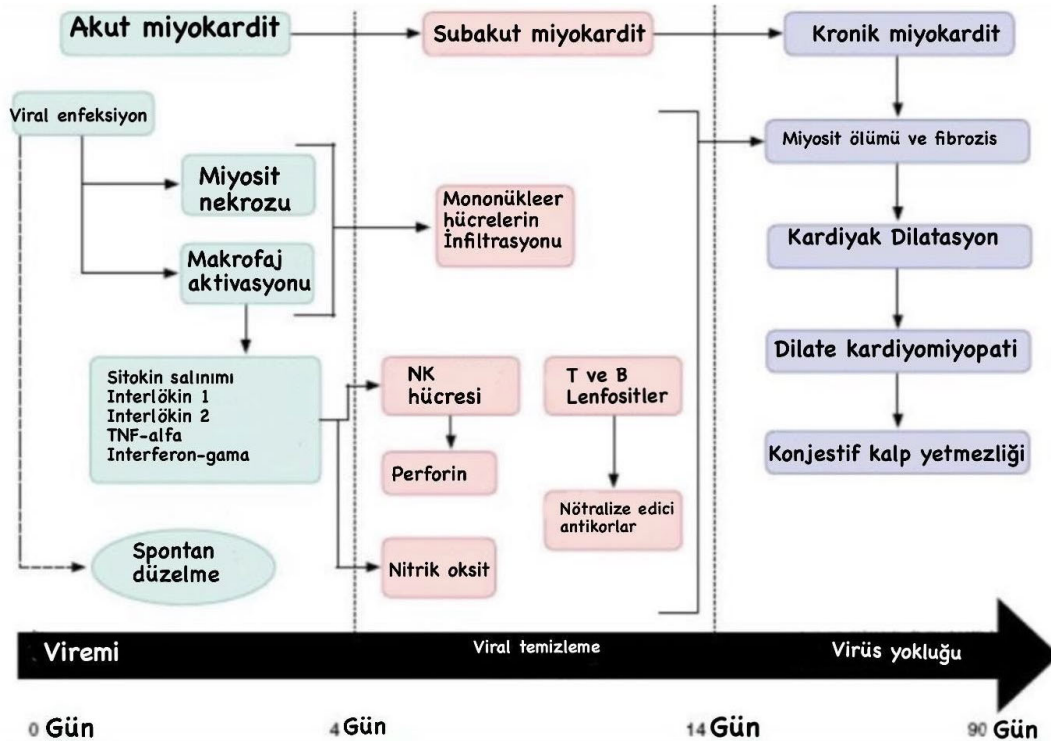
Virüsle enfekte miyositlere karşı immün yanıt oluşurken; diğer yandan doku hasarını önlemek için inflamasyon sınırlandırılmaya çalışılır. Buna rağmen bazen viral antijenler kronik inflamasyonu tetikler ve kronik miyokardite neden olur. Örneğin; Coxsackie B virüs virüs gibi bir viral genomun varlığı, dilate kardiyomiyopatiye yol açan, hücre içindeki "remodeling" i indükleyebilir.

Toll-like reseptörler (TLR) tüm hücrelerde bulunur. Özellikle kalp TLR-3 ve TLR-4 içerir. Bu reseptörler virüslerin, bakterilerin, yabancı nükleik asitlerin antijenik

yapısını tanır ve nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktive edildiği bir kaskadı başlatır. Böylece inflamatuvar sitokinlerin üretimi ve immün aktivasyon başlar (27). Doğal bağışıklığın bu şekilde tetiklenmesinden sonra; edinilmiş bağışıklık da tetiklenir. T hücresi aktivasyonu, devamında B hücresi aktivasyonuna ve viral antijenlere karşı antikor üretimi ile sonuçlanır. Bu durum, bazen kronik inflamasyon zemininde miyosit nekrozu, fibrozis ve "remodeling"e neden olabilir.

2.1.3.3. Kronik Miyopatik Faz

İnflamasyon sırasında salınan sitokinler matris metalloproteinazları aktive ederek, kardiyak interstisyumundaki kollajen ve elastinin erimesine ve ürokinaz-tip plazminojen aktivatörünü tetikleyerek kardiyak dilatasyona neden olur (28). Salınan sitokinlerden "transforming growth factor" (TGF), miyositlerde fibroze sebep olur. Kronik inflamatuvar süreç; kalpte "remodeling"e sebep olarak kalbin yapısında, sistolik ve diyastolik fonksiyonunda bozulmaya yol açabilir. Bu durum kalp yetmezliğine neden olabilir (29).



Şekil 2.1. Miyokarditin seyri (30)

2.1.4. Klinik Bulgular

Miyokarditin klinik bulguları olgudan olguya değişiklik gösterebilir. Etkilenen olgularda subklinik hastalıktan, kardiyojenik şok, aritmiler ve ani ölüme kadar ağırlaşabilen bulgular görülebilir (1). Miyokarditin klinik bulguları Tablo 2.3’de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Miyokarditin Klinik Bulguları (11)

<i>Miyokarditin klinik bulguları</i>
Aşırı yorgunluk veya egzersiz intoleransı
Göğüs ağrısı
Açıklanamayan sinüs taşikardisi
S3, S4 veya gallop ritmi
Anormal elektrokardiyogram
Anormal ekokardiyogram
Akciğer grafisinde yeni oluşan kardiyomegali
Atriyal veya ventriküler aritmi
Kısmi veya tam blok, yeni oluşan dal blokları
Yeni oluşan veya kötüleşen kalp yetmezliği
Akut perikardit
Kardiyojenik şok
Ani kardiyak ölüm
Solunum stresi/takipne
Hepatomegali

Hastalığın en sık etiyolojik nedeni viral nedenler olduğundan, olgularda geçirilmiş bir viral üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonu genellikle mevcuttur. Klinik viral enfeksiyonu takiben 10 -14 gün içinde ortaya çıkar. Ateş, miyalji ve yorgunluk gibi nonspesifik bulgular, kalp yetmezliği semptomlarının oluşmasından birkaç gün önce saptanabilir (11).

Yaşa göre klinik bulgular değişiklik göstermektedir. Yenidoğan döneminde ve bebeklerde semptomlar genellikle nonspesifiktir. Ateş, huzursuzluk, terlemede artış, etrafla ilgisinin azalması gibi şikayetler ile başvururlar. Hastalığın hızlı ilerlemesine bağlı kalp yetmezliği bulgu ve semptomları da görülmektedir. Bu bulgular dispne, egzersiz intoleransı, senkop, takipne, persistan taşikardi ve hepatomegaliyi içermektedir (1, 31, 32).

Çocukluk çağında ise başvuru anında en sık şikâyet göğüs ağrısıdır. Bunun yanında solunum sıkıntısı, iştahsızlık, karın ağrısı ve kusma gibi semptomlar da görülür. Bu nonspesifik semptomların varlığı klinisyeni öncelikle solunum yolu enfeksiyonu, gastroenterit gibi diğer tanılara yönlendirdiğinden hastalığın başlangıç döneminde tanıyı koymayı zorlaştırır (1, 8, 9).

Hastalığın seyrinde ritm bozuklukları görülebilmektedir. Atriyal ve ventriküler aritmiler, atriyoventriküler bloklar ve supraventriküler taşikardi görülebilen aritmilerdendir. Aritmilerin varlığı, özellikle açıklanamayan ölümlerden sorumlu tutulan bulgulardan birisidir (33, 34).

Hastalığın ciddi hemodinamik bozukluk ile seyrettiği olgularda fulminan miyokarditin mevcut olduğu bilinmektedir (14, 35, 36). Bu olgularda konjestif kalp yetmezliğinde görülen azalmış kardiyak output, hipotansiyon, zayıf periferik nabızlar, zayıf perfüzyon, boyunda venöz dolgunluk, akciğerde raller ve hepatomegali gibi ilerleyen dönemde kardiyovasküler kollapsa gidebilecek klinik bulgular mevcuttur. Yine bu olgularda malign aritmiler de sıklıkla görülmektedir. Bazı olgularda klinik tablo, uygun tedavinin uygulanmasına kadar olan dönemde hızlıca kardiyojenik şok ve ölüme dahi ilerleyebilmektedir (35).

Semptomatik hastalarda kardiyak disfonksiyona da görülebilecek takipne, retraksiyon, S3 ile birlikte gallop ritmi, üfürüm, hipotansiyon, ödem, hepatomegali gibi fizik muayene bulguları saptanır (1). Bu bulguların miyokardite spesifik olmadığı unutulmamalıdır.

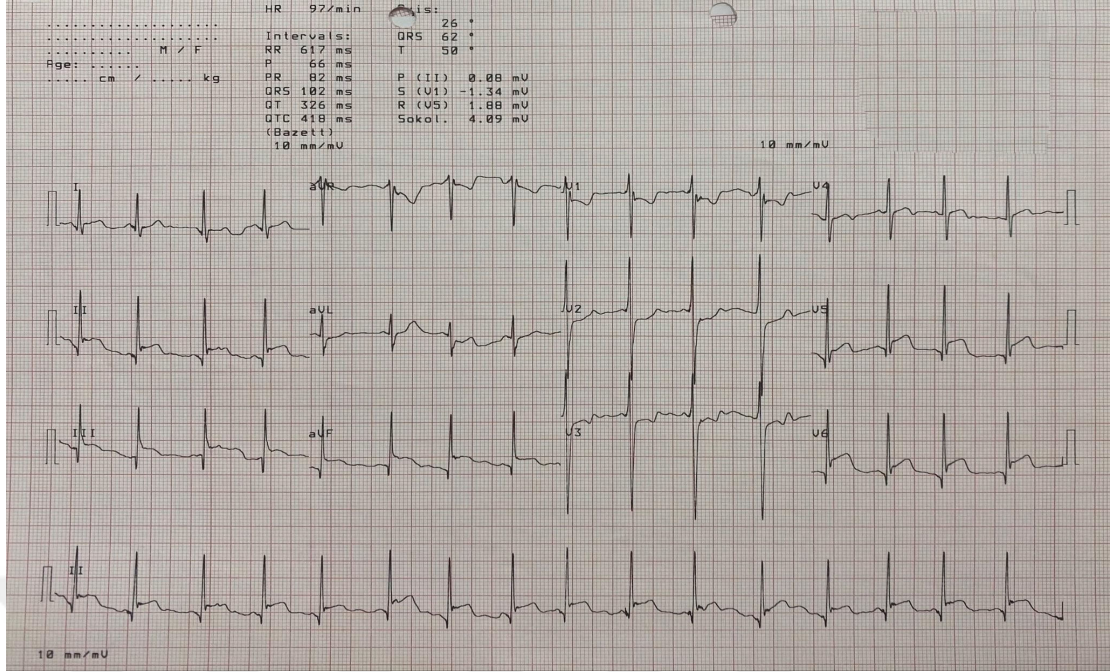
2.1.5. Tanı

Akut miyokardit tanısında, klinik değerlendirmeler miyokardit şüphesi uyandırdığında tanıya yönelik basamaklar takip edilir. Tanı için elektrokardiyogram (EKG), ekokardiyografi (EKO), kardiyak biyobelirteçler, beyin-natriüretik peptid (BNP), akciğer grafisi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve viral seroloji gibi spesifik olmayan tetkikler yapılmaktadır. Miyokardit tanısında altın standart yöntem endomiyokardiyal biyopsidir. Ancak invazif bir yöntem olmasından dolayı komplikasyona açık olması ve düşük sensitivitesinden dolayı günümüzde çok fazla tercih edilen bir yöntem değildir (10).

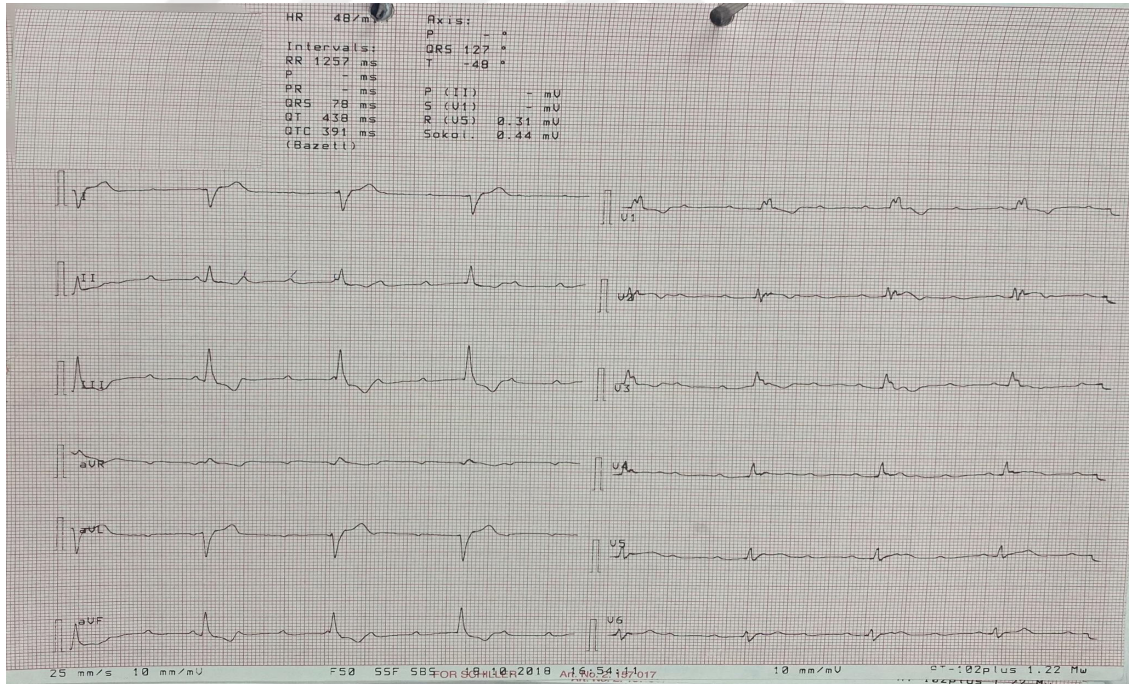
2.1.5.1. Elektrokardiyografi değişiklikleri

Akut miyokardit şüphesi olan tüm vakalarda standart 12 derivasyonlu EKG çekilmesi önerilir. Miyokardit olgularındaki genellikle EKG anormallikleri görülse de bu bulguların miyokardite spesifik olduğunu söylemek güçtür (37). Genelde saptanan değişiklikler; ST ve T dalga anomalileri, anomal aks, ventriküler veya atriyal genişleme ve azalmış voltajdır (31, 32, 38). Ritim genellikle sinüs taşikardisi olsa da ventriküler prematür atım, atriyal prematür atım, supraventriküler taşikardi ve ventriküler taşikardi de görülebilmektedir (39, 40). A-V blok daha nadir görülen bir aritmidir (14, 33, 34, 41).

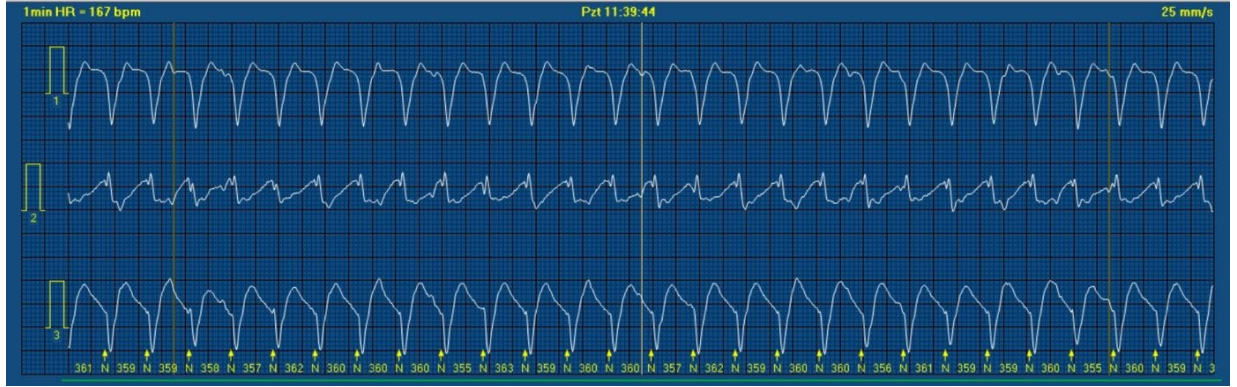
Şekil 2.2 ve Şekil 2.3 ve Şekil 2.4'te kliniğimizde takip edilen üç farklı hastanın elektrokardiyogramı verilmiştir.



Şekil 2.2. Kliniğimizde takip edilen 2 nolu hastanın elektrokardiyogramında D2-D3-AVF derivasyonlarında ST elevasyonu görülmektedir.



Şekil 2.3. Kliniğimizde takip edilen 32 nolu hastanın izleminde ortaya çıkan elektrokardiyogramında A- V tam blok görülmektedir.



Şekil 2.4. Kliniğimizde takip edilen 35 nolu hastanın holter kaydından alınan izleminde ortaya çıkan ventriküler taşikardi görülmektedir.

2.1.5.2. Ekokardiyografik Bulgular

Ekokardiyografide tipik olarak saptanan bulgu, sol ventriküler sistolik disfonksiyondur (42). Sistolik disfonksiyon genellikle global olsa da bölgesel veya segmental anormaller de görülebilmektedir. Sol ventrikül dilatasyonu, duvar hareket anomalileri ve mitral regurgitasyon da sıklıkla saptanan diğer bulgulardandır. Perikardiyal effüzyon sık görülen ancak nonspesifik bir bulgudur (8).

Ekokardiyografinin kullanılmasının temel nedenlerinden birisi de primer kapak hastalığı veya konjenital kalp hastalığını dışlamasıdır. Nadir görülen, bulguları miyokarditi andıran bir non-inflamatuvar kalp hastalığı olan sol koroner arterin pulmoner arterden çıkış anomalisi sendromu olan ALCAPA sendromundan da ayırım için EKO kullanılmaktadır (11).

2.1.5.3. Kardiyak Biyobelirteçler

Klinik olarak akut miyokarditten şüphelenildiğinde tanısal araştırma genelde kardiyak belirteçler olan CK-MB ve Troponin'e bakılması ile başlar. Kardiyak biyobelirteçlerin artış göstermesi miyokardiyal hasarı göstermektedir. Troponin T'nin miyokardit tanısında duyarlılığı %53 ve özgüllüğü %94'tür (43). Troponin I'nın ise miyokardit tanısında duyarlılığı %34, özgüllüğü %89'dur. Kreatin kinazın (CK), CK-MB, CK-BB, CK-MM olmak üzere 3 izoformu vardır. CK-MB izoformu miyokart hasarına daha özgündür. Akut veya fulminan miyokarditli hastalarda CK-MB'nin duyarlılığı %83, özgüllüğü %73'tür (44). Duyarlılık değerleri düşük olduğu için birçok merkezde troponin ve CK-MB birlikte çalışılmaktadır. (45). Miyokarditli hastalarda

troponin artışı sık görülse de tüm hastalarda görülen bir bulgu değildir (46). Troponin yüksekliğinin artış derecesinin de hastalık ciddiyeti ile ilişkili olmadığını gösteren bir çalışmada, orta dereceli ventriküler disfonksiyonu olan olgulardaki troponin I düzeyinin ciddi ventriküler disfonksiyonu olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (24). Bu nedenle troponin yüksekliğinin diğer klinik ve ekokardiyografik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Artmış troponin düzeyinin akut miyokardit ile kronik dilate kardiyomiyopatili olguları birbirinden ayırmak için kullanılabileceği bildirilmiştir. Troponin T düzeylerinin, miyokarditli olgularda dilate kardiyomiyopatili olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (47, 48). Bu durumun nedeninin ise, miyokarditli olgularda miyosellüler hasarın devam etmesine bağlanmıştır (49).

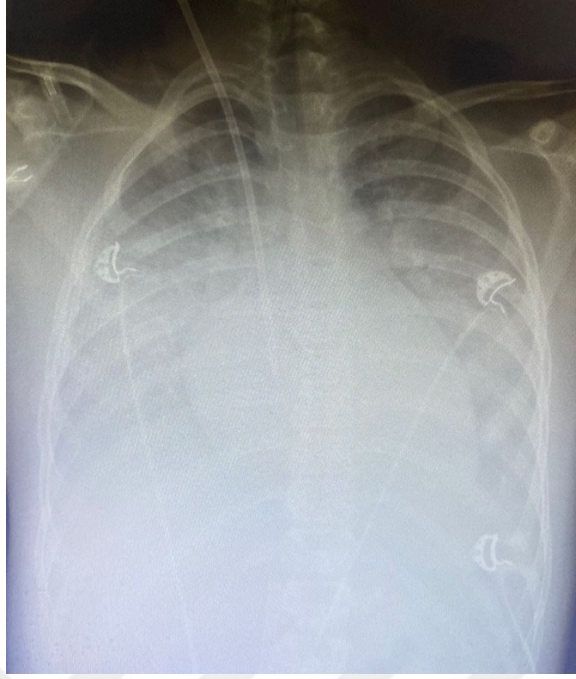
2.1.5.4. B tip NP veya Beyin Natriüretik Peptid (BNP)

BNP ve NT-ProBNP, natriüretik peptitler olarak bilinmektedir. Bu peptitler, miyokarditli olgularda artış gösteren parametrelerdendir (50, 51). Bu testlerin temel kullanım alanı kalp yetmezliği ilişkili pulmoner semptomları olan hastalarla, primer pulmoner patolojisi olan hastaları ayırmalarıdır. Parvovirüs B19 miyokarditi olan ve 19 hastada yürütülen bir çalışmada, BNP düzeyleri değerlendirilen 12 hastanın tamamında yüksek bulunmuştur (51).

2.1.5.5. Göğüs röntgeni

Miyokardit olgularının yaklaşık yarısında akciğer grafilerinde en az bir patolojik bulgu bulunmuştur. Bulgular ise nonspesifik olup, kardiyomegali, pulmoner vasküler konjesyon ve daha az sıklıkla plevral effüzyonu içermektedir. Hastalığın erken evresinde kardiyotorasik oran genellikle normaldir (8, 52).

Şekil 2.5 'de ise kliniğimizde takip edilen 37 nolu hastanın akciğer grafisi sunulmuştur. Bilateral akciğer opasiteleri, bilateral plevral effüzyon ve sınırdaki kardiyomegali görülmektedir.



Şekil 2.5. Kliniğimizde takip edilen 37 nolu hastanın akciğer grafisinde bilateral akciğer opasiteleri, bilateral plevral effüzyon ve sınırdaki kardiyomegali görülmektedir.

2.1.5.6. İnflamatuvar belirteçler

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamasyon belirteçleri, miyokardit olgularında artış gösterse de bu artış nonspesifiktir. Akut faz reaktanlarının yükseklikleri tanısal açıdan anlamlı değildir ve normal olmaları tanıyı dışlamaz. Bu belirteçler klinik ilerleyişin veya tedaviye cevabın iyi bir göstergesidir (53).

Tam kan sayımında inflamasyon ilişkili bulgular da görülebilir. Lökositoz sıktır (genelde lenfositik), eozinofili varlığı hipersensitivite (eozinofilik) miyokarditini destekler (11).

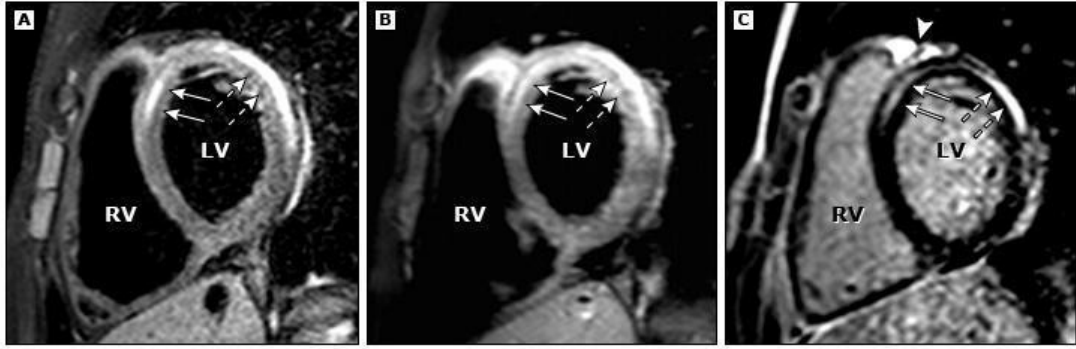
2.1.5.7. Kardiyak Manyetik Rezonans

Son yıllarda teknolojiye gelişmelerle birlikte akut miyokardit tanısında öne çıkan tanısal testlerden biri de kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMR) olmuştur. Kardiyak manyetik rezonans miyokardit tanısı koymada histolojik örneklerle karşılaştırılarak elde edilen verilere göre sensitivitesi %90 spesifitesi %80'lere varan non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir (54).

CMR, miyokarditli olgularda inflamasyonun mevcut olduğu bölgeyi ve genişliğini gösterebilmektedir. Hiperemi, ödem, miyosit nekrozu ve skar varlığı CMR’de inflamasyon lehine değerlendirilen bulgulardır (55).

Miyokardiyal ödemin belirlenmesi için T2 ağırlıklı görüntüleme kullanılırken (56), gadolinyum enjeksiyonundan hemen sonra elde edilen T1 sekansları (erken kontrastlanma) hipereminin değerlendirilmesi için kullanılır (57). Geç gadolinyum kontrastlanması ise miyokard fibrozisinin varlığını düşündürür (58). (Şekil 2.6)

Kardiyak rezonans görüntüleme, hastalığın erken seyrinde miyokarttaki inflamasyonun derecesini ve lokalizasyonunu saptayarak akut miyokardit şüphesi olan hastalara erken tanı koymayı, özellikle nüks ve sebat şüphesi olan hastaların takibinde kullanılarak miyokardın geri dönüşümsüz hasarı olan fibrozisin varlığının tespit ederek prognozu öngörmeyi sağlar (59). Kardiyak manyetik rezonans günümüzde akut miyokarditin tanı ve takibinde kullanımı artan bir tekniktir.



Şekil 2.6. Miyokardit ile uyumlu CMR görüntüleri (11)

- A: Ödemle uyumlu T2 sinyal yoğunluğunda artış
- B: Gadolinyumlu T1 ağırlıklı görüntülerde hiperemi ile uyumlu, erken miyokardiyal kontrast tutulumu
- C: Gadolinyumlu T1 ağırlıklı görüntülerde nekrozis veya skar ile uyumlu görüntü, geç gadolinyum kontrastlanması

Kardiyak rezonans görüntüleme ile miyokardit tanısı 2018 yılında Kanada’da revize edilen Lake Louise kriterleri ile konur (Tablo2.4). Revize edilen kriterler, pozitif T2 CMR bulgusunu birleştirerek miyokarditin tanısallı doğruluğunun önemli ölçüde iyileştirilebileceğini belirtmektedir.

Tablo2.4. 2018 Lake Louis Kriterleri (57)

T2- ağırlıklı MR' da aşağıdakilerden herhangi biri
• Standard T2 sekansı: bölgesel yüksek sinyal • Standard T2 sekansı: global sinyal yoğunluk oranının (miyokart/iskelet kası) ≥ 2 • T2 haritalandırma: artmış T2 gevşeme zamanı
T1- ağırlıklı MR'da aşağıdakilerden herhangi biri
• Geç kontrastlanma: iskemik olmayan geç gadolinyum kontrastlanması • Doğal T1 haritalama: artmış T1 gevşeme zamanı veya artmış ekstrasellüler volüm
Destekleyici kriterler
• Perikardit bulgusu: efüzyon veya perikardiyal geç kontrastlanma • Bölgesel veya global duvar hareket anormalliği

2.1.5.8. Endomiyokardiyal biyopsi

Miyokardit tanısı için altın standart metot olarak endomiyokardiyal biyopsi (EMB) önerilse de bu metodun invazif olması hem de düşük sensitivitesinden dolayı günümüzde rutin olarak kullanılmamaktadır (60). EMB komplikasyonları ve tanısal duyarlılıkta sıkıntıları nedeniyle her hastaya önerilmemektedir. EMB'nin güncel kullanım endikasyonu, fulminan veya akut, açıklanamayan kalp yetmezliği gelişen çocuklarda patolojiyi belirlemektir (61).

Amerikan Kalp Derneği (AHA), Amerikan Kardiyoloji Koleji Vakfı (ACCF) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)'ye göre kardiyak biyopsi önerilen durumlar (37, 62)

- 2 haftadır mevcut semptomlara ek kardiyak yetmezlik
- 2 hafta ila 3 aydır mevcut semptomlara ek sol ventrikül dilatasyonu, yeni gelişen ventriküler aritmi, 2. Derece Mobitz Tip 2 veya 3. Derece blok görülmesi
- Rutin tedaviye 2 hafta süre sonunda yanıt alınamaması

EMB'nin düşük sensitivitesi nedeniyle oluşan tanısal sınırlılığını ortadan kaldırmak için ek olarak çeşitli tekniklerin kullanılması gerekmektedir (61);

2.1.5.8.1. Moleküler teknikler:

In situ hibridizasyon veya polimeraz zincir reaksiyonları ile viral DNA'nın amplifiye edilmesi tanı yöntemlerinden birisidir. İn situ hibridizasyon yöntemi, yöntemin zorluğundan dolayı kullanılmamaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin özgüllüğü ve duyarlılığı yüksektir. Enterovirüs, adenovirüs, cytomegalovirüs, parvovirüs, respiratuar sinsisyal virüs, Epstein-Barr virüs, herpes simpleks virüs, influenza A virüs ve kabakulak virüsünün viral genomu polimeraz zincir reaksiyon yöntemi ile gösterilebilir (21). Bir çalışmada, şüpheli miyokardit olgularının %38'inde viral genomların saptandığı gösterilmiş, en sık saptanan genomların adenovirüs ve enterovirüs olduğu bulunmuştur (63).

2.1.5.8.2. İmmünsitokimyasal teknikler: Bu teknikler, anti-CD3, T-lenfosit, anti-CD68, makrofaj veya HLA-DR gibi çeşitli kan hücre alt türlerine karşı gelişen monoklonal veya poliklonal antikörleri kullanarak inflamasyonu saptamaktadır (11).

2.1.5.8.3. Viral Kültür: Kan, idrar, dışkı gibi periferik örneklerden toplanan viral kültürler her ne kadar miyokardite sebep olan ajanı saptamak ve etiyojolojiyi belirlemek için kullanılsa da kültür sonuçlarının nadiren pozitif sonuç vermesi bu yöntemin dezavantajıdır (21).

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Akut miyokarditte solunum sıkıntısı veya bulantı, kusma karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar başvuru anında en sık görülen semptomlardandır. Bu nonspesifik semptomların varlığı, klinisyeni öncelikle solunum yolu enfeksiyonu, gastroenterit gibi diğer tanılara yönlendirebilir (1, 8, 9). Ayırıcı tanıda özellikle akut kalp yetmezliği ve solunum sıkıntısı yapan hastalıklardan ayrılması önemlidir.

Akut miyokarditin ayırıcı tanısında aşağıdaki hastalıklar akla gelmektedir:

2.1.6.1. Konjestif kalp yetmezliği semptomlarıyla başvuran hastalıklar

2.1.6.1.1. Koroner arter anomalileri

Çocukluk yaş grubunda görülen koroner arter hastalığı çocukluk ve ergenlik döneminde eforla ilişkili senkop veya göğüs ağrısı gibi semptomları gösterirken,

bebeklik döneminde beslenmede zayıflık, dispne, wheezing, solukluk, büyüme geriliği gibi semptomlarla, yenidoğan döneminde ise huzursuzluk, terleme, ileri dönemde konjestif kalp yetmezliği bulguları gibi semptomlarla kendini gösterir. Miyokarditen ayrımı için kardiyak biyobelirteçlere ek olarak elektrokardiyogram, ekokardiyogram, MR görüntüleme tanıda kullanılabilmektedir (63).

2.1.6.1.2. Aort koarktasyonu

Aort koarktasyonu tüm doğuştan kalp hastalıkları içinde %8-10 oranında gözlenen konjenital bir kalp hastalığıdır. Aortada segmentel daralmayı tanımlamaktadır (108). Yenidoğan döneminin ilk haftalarından itibaren hastalarda haftalarında zayıf beslenme, takipne ve uyuşukluk semptomları görülebilmekte klinik konjestif kalp yetmezliği ve şoka ilerleyebilmektedir (64). Akut miyokarditten ayrımı için tanıda ekokardiyografi kullanılmaktadır (65).

2.1.6.1.3. Endokardiyal fibroelastozis

Endokardiyal fibroelastozis, tüm konjenital kalp hastalıklarının %1-4'ünü oluşturan, temel olarak endokardiyumdaki elastin ve kollajen fiberlerinin difüz proliferasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Aort stenozu, koarktasyonu veya sol koroner arter veya pulmoner trunkustan orijin alan yapısal bir kardiyak anomalinin varlığına göre primer ve sekonder formlar olarak sınıflandırılır. Hastaların yaklaşık %80'i hayatın ilk yılında konjestif kalp yetmezliği bulguları ile başvurabildikleri gibi kardiyojenik şok ve ani kardiyak ölüm kliniğiyle de gelebilmektedirler (66). Tanı elektrokardiyogram, ekokardiyogram, MR görüntüleme tanıda kullanılabilmektedir (67).

2.1.6.2. Sepsis

Septik şok ile fulminan miyokarditin birbirlerinden ayrılması çok kolay değildir. Fulminan olgularda gelişen akut miyokardiyal disfonksiyon miyokarditle karışabilmektedir. Ampirik antibiyotik tedavisi başlanıp ve kardiyovasküler destek tedavi altında tanıya yönelik ileri testlerin yapılması önerilmektedir (68).

2.1.6.3. Metabolik hastalıklar

Hastalar yenidoğan döneminde beslenme güçlüğü, kusma, uykuya eğilim, kilo alamama, konvulziyon yakınmalarıyla başvururlar. Hastalarda hipoglisemi, aritmi, hepatomegali, asit, fokal nörolojik defisitler tespit edilebilmektedir. Etkilenen organa göre nörolojik bulgular, kardiyak bulgular, asit baz dengesi bozuklukları, karaciğerde bozukluklar görülebilmektedir. Tanı için iyi bir anamnez almak ve aile öyküsünü sorgulamak çok önemlidir (69).

2.1.6.4. Ritim bozuklukları

Miyokarditin seyri sırasında ortaya çıkan aritmilerle ritm bozuklukları karışabilen bir durumdur. Tanı için; elektrokardiyogram, ekokardiyogram, holter görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme yapılabilmektedir (70).

2.1.6.5. Solunum sıkıntısı semptomlarıyla başvuran hastalıklar

Miyokarditli hastalarda başvuru şikâyeti solunum sıkıntısı olabilmektedir. Solunum sıkıntısı ile başvuran hastaları bronşiolit, astım, pnömoni gibi pediatrik solunum yolu hastalıklarından ayırt etmek için miyokardit şüphesi uyandıran bulgular olması gerekir. Bu bulgular arasında gallo ritmi, aritmi, diğer semptomlarla orantısız taşikardi, hepatomegali, EKG anormallikleri yer alır. Göğüs radyografisi, kardiyak belirteçler, BNP ve PRO BNP tanıya yardımcıdır. Etiyolojiyi doğrulamak için ekokardiyografi gereklidir (11).

2.1.7 Tedavi

Akut miyokardit tedavisinde en önemli basamak destekleyici tedavi olmakla beraber, miyokardit tedavisi kalp yetmezliğinin takip ve tedavisi, aritmilerin tespiti ve tedavisi ve immunomodülatör tedaviyi içerir. Fulminan olgularda ECMO veya ventriküler destek cihazı uygulanmaktadır. (11)

Miyokardit olgularında tedavi basamakları şu şekilde özetlenebilir:

2.1.7.1. Hemodinamik Destek

Akut miyokarditin akut inflamatuvar fazında ciddi aritmi ve hemodinamik bozukluk riski olması nedeniyle başvuruda kritik ventrikül fonksiyon bozukluğu veya

ritim bozukluğu olan olgularının, kardiyopulmoner destek verilebilecek yoğun bakım ünitesinde takip edilmesi önerilir. Bu hastalara öncelikle hemodinamik stabilite ve yeterli sistemik perfüzyonu sağlamak için destekleyici bakımın uygulanması gerekmektedir. (11).

Başvuru anında kalp yetmezliğinin semptom şiddetine göre uygulanan destekleyici tedavi basamakları değişmekle birlikte; başlangıç dönem destek tedavisi, oksijen ve sıvı resüsitasyonu içermektedir. Hafif-orta dereceli semptomu olan olgular, oral diüretikler ve ard yükü azaltan ajanlar (anjiyotensin-converting enzim inhibitörleri-ACE) ile yönetilirken; dekompanse kalp yetmezliği, kardiyojenik şok gibi ciddi semptomları olan olgularda intravenöz inotropik destek, mekanik ventilasyon ve hatta mekanik dolaşım desteği uygulaması da önerilmektedir (2,11).

2.1.7.2. Kalp yetmezliği tedavisi

Asemptomatik veya hafif/orta düzeyli semptomatik olgularda diüretik ve ACE inhibitörleri gibi ard yükü azaltan ajanlar kullanılması önerilmektedir (2).

Dekompanse olgularda ise inotropik ve konjesyon için standart tedavi olan intravenöz diüretikler gecikmeden başlanmalıdır (71). Dekompanse kalp yetmezlikli ve düşük kan basıncı olan bazı hastalar vazodilatörlerden yeterince fayda görmez ve inotrop desteği gerekir. İnotrop tedavi dolaşım fonksiyonlarını sürdürmek, semptomları düzeltmek ve hedef organ fonksiyonlarını düzeltmek için gereklidir. Pozitif inotropikler milrinon, dobutamin ve epinefrin şeklinde sayılabilmektedir (71,72)

Artmış olan sol ventrikül dolum basıncı nitroprussid veya nitrogliserin gibi vazodilatörlerle ve diüretiklerle tedavi edilebilir. Nitrogliserin ve nitroprussid diüretiklerle birlikte kullanıldıklarında semptomları hızlıca düzeltirler ve sistemik hipotansiyon yapmazlar. (73). İnsan B-tip natriüretik peptidin rekombinant formu olan nesiritid kardiyak dolum basınçlarını düşürmekte ve diürezi düzeltmektedir (74).

Dekompanse olgularda; pozitif basınçlı ventilasyon, solunum işinin azaltılması ve sol ventrikül ard yükünü azaltarak kardiyak fonksiyonların iyileştirilmesini sağlar. Tedaviye rağmen ciddi dolaşım bozukluğu olan hastalar ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) veya ventriküler yardımcı cihazına (VAD) ihtiyaç duyabilir (2, 75). Akut miyokarditli pediatrik olgularda ECMO'nun VAD'a göre daha ön planda

kullanıldığı bilinmektedir (19). ECMO uygulamasında morbidite; enfeksiyon, kanama, aritmiler, tromboz ve renal yetmezlikle ilişkilidir (76). Bu cihazlar, kardiyak fonksiyonlar yeniden düzelene kadar veya kalp transplantasyonuna gidene kadar zaman kazanmak için kullanılmaktadır (23, 41).

2.1.7.3. Aritmi yönetimi

Miyokardit olgularında aritminin takibi önem arz etmektedir. Sinüs ritminin kaybı, ciddi ventriküler fonksiyon bozukluğu ve kalp yetmezliğinin ağırlaşmakta olduğuna dair önemli bir belirteçtir. Çoğu antiaritmik ajanın negatif inotrop etkisinden dolayı, bu ilaçların fayda-zarar ilişkisi ile kullanılması gerektiği bildirilmektedir. Başlangıç tedavisi olarak beta blokerler, amiodaron ve sotalol gibi standart antiaritmik ilaçlar kullanılabilir (11). Beta blokerler, kalp yetmezliğine bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır fakat dekompanze kalp yetmezliğinin akut fazında ve fulminan miyokarditin erken tedavisinde beta bloker tedavisinden kaçınılmalıdır (77). Hastalar inotrop tedaviden oral diüretik tedaviye geçtikten sonra düşük dozda başlanmaktadır (71, 72, 78). Otoimmün miyokarditin hayvan deney modelleri incelendiğinde, karvedilolün inflamatuvar sitokinleri baskıladığı kardiyoprotektif etkileri olduğu bulunmuştur (79). Metoprolol ise miyokarditin akut fazında zararlı olabilmektedir, inflasmayonu ve nekrozisi arttırmaktadır (80). Amiodoron yetişkinlerde aritmi tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antiaritmiktir. Ancak hipotansiyon ve atriyoventriküler blok gibi ciddi yan etki potansiyeli mevcuttur (81). Bu nedenle pediatrik olgularda amiodoron kullanırken çok dikkatli olunmalıdır.

Implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler (ICD' ler) stabilize olmuş, kronik fazda ejeksiyon fraksiyonu kalıcı olarak düşük hastalar için ve tıbbi tedaviye dirençli ciddi aritmileri olan hastalarda kullanılır. ICD' ler akut dönem geçesiye kadar ertelenmelidir (82). Akut fulminan miyokarditli ve hemodinamiyi bozacak düzeyde aritmileri olan çocuklarda ise ECMO ve VAD ile hemodinamik desteğin sağlanması hayat kurtarıcı olabilir (11).

2.1.7.4. Antikoagülasyon

Hafif ve orta şiddetli miyokardit olgularında, venöz tromboemboliyi önlemek, diğer risk faktörlerinin olmadığı koşullarda gereksizdir. Ancak, ciddi ventriküler

disfonksiyonu olan olgularda, aspirin, düşük molekül ağırlıklı heparin, direkt oral antikoagülan veya varfarin kullanımı düşünülebilir (83). Ancak bu konu ile ilgili standart bir yaklaşım yoktur.

2.1.7.5. İmmünmodülatör Tedavi

2.1.7.5.1. İntravenöz immünglobulin (IVIG)

Akut miyokardit tedavisinde İmmünmodülatuar tedavinin temelini yüksek doz IVIG oluşturur. IVIG konağın immün sistemini aktive ederek, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılar ve oksidatif stresi azaltır. Akut inflamasyonu baskılayarak viral enfeksiyonlara bağlı gelişecek olan uzun dönem kardiyak sekelleri engellemektedir. Miyokarditte kullanılan doz 2g/kg/gün, bir kezdir. Yan etkileri; baş ağrısı, yorgunluk, kızarıklık, kaşıntı, mide bulantısı, ishal, kusma, ateş, artralji ve aşırı duyarlılık reaksiyonları şeklindedir (76).

IVIG kullanımı ve bunların klinik sonuçları ile ilgili klinik veriler sınırlıdır (2). Bununla birlikte, miyokarditlerin morbidite ve mortalite ile ilişkili olmalarından ötürü IVIG kullanan klinik merkezler de bulunmaktadır. 2000 ve 2010’lu yıllarda yapılan hem ABD’de hem de Japonya’daki çalışmalarda olguların %70’inde IVIG kullanımı gösterilmiştir (23, 24).

Yapılan çalışmalarda IVIG alan ve almayan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır (84, 85). Prasad ve ark. (86) yaptığı çalışmada ise IVIG alan grupta; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda, end–diyastolik volümde, kalp bloğu ve aritmilerde belirgin düzelme saptanmıştır.

2.1.7.5.2. Antiviral Tedaviler

Viral enfeksiyonlar çocuklardaki miyokarditin en sık nedeni olsa da antiviral tedavinin etkinliği belirsizdir. Bu nedenle güncel olarak rutin tedavi şemasında antivirallerin kullanılmadığı bilinmektedir. Herpes virüs ilişkili miyokarditte etkinliği kanıtlanmamış olsa da asiklovir, gansiklovir ve valasiklovir tedavisi verilebilir (87). Kronik dilate kardiyomiyopati ve kanıtlanmış viral miyokarditi olan erişkin hastalarda, interferon-beta tedavisinin potansiyel yararını öne süren çalışmalar bulunsa da çocuklarda veriler sınırlıdır (88, 89).

2.1.7.6. İmmunsupresif tedavi (Kortikosteroid, siklosporin, azatiopürin)

Kortikostreoidlerin kullanımı genellikle IVIG tedavisine dirençli hastalar ve sistemik otoimmün ve inflammatuar hastalık nedenli miyokarditlerdir. Kollajen vasküler hastalıklar ve hipersensitivite reaksiyonuna sekonder gelişmiş miyokardit vakalarında da kortikosteroid tedaviye eklenmektedir (76). Akut miyokardit tedavisi için kortikosteroitlerin kullanım dozu 0,5 – 2 mg/kg/gün şeklindedir ve günde 1-4 doza bölünerek verilmektedir. Miyokarditli hastalarda glukokortikoid tedavisinin yararına ilişkin kanıtlar yetersizdir. Yapılan bir çalışmada, kortikosteroid kullanan grup ile kullanmayan grubun mortalite oranları benzer bulunmuştur. Ancak, kortikosteroid kullanan gruptaki hastalarda ventriküler ejeksiyon fraksiyonu düzelmesinin daha fazla olduğu saptanmıştır (90). Siklosporin, IL2 üretimini inhibe etmektedir. Azatioprin, purin sentez inhibitörüdür (76). Yapılan bir çalışmada azatiopürin veya siklosporin ile kortikostreoidin kombine olarak verildiği çocuklarda prognozun tek başına kortikostreoid alan çocuklara göre daha iyi olduğu saptanmıştır (27).

2.1.7.7. Fiziksel aktivite

Miyokarditin akut fazında tedavide ilk yapılması gereken en az 6 ay süreyle aktivite kısıtlamasıdır. Miyokardiyal inflamasyon, nekroz ve kalsifikasyona bağlı olarak gelişen miyokart hasarından dolayı ventriküler aritmiler ortaya çıkabilmektedir. Bu durum egzersizle tetiklenebilmektedir. Miyokarditin tamamen düzeldiği olgularda bile hastalığın başlangıcından sonra en az altı ay süreyle yarışmalı sporların kısıtlanması önerilmektedir (2, 37)

2.1.8. Prognoz

Miyokarditte prognoz çocuğun yaşına ve altta yatan inflammatuar aşamaya göre değişir. Prognoz pediatrik yaş grubunda erişkinlere göre daha iyidir. 5 yaş altı hastalar genellikle iyileşmektedir. (76). Ancak yenidoğanlarda semptomatik akut miyokarditin prognozu kötüdür ve %75 mortaldir (16).

Akut miyokarditin akut hastalık dönemi morbidite ve mortalite riskinin en yüksek olduğu dönemdir. Bildirilen mortalite oranı %6-14 arasında değişmektedir (23, 91, 92). Geç dönem ölümler nadir olup olguların <%5'inde görülmektedir (42, 91).

Ölüm riskini arttıran faktörler aşağıda özetlenmiştir (23, 24, 91, 93):

1. Fulminan seyir
2. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)<%30 olan ciddi deprese sol kalp yetmezlikli olgular
3. Mekanik destek ihtiyacı meydana gelen olgular
4. İntravenöz inotropik tedaviye ihtiyaç duyan olgular
5. Taşıaritmili olgular
6. Pro-BNP>10,000 pg/mL olan olgular

Yaşamını sürdüren olgularda uzun dönem kardiyak fonksiyonlar genelde normal olmasına rağmen, olguların bir kısmında miyokarditin önemli bir komplikasyonu olan dilate kardiyomiyopati (DKMP) gelişimi görülmektedir (94, 85, 95, 96). Literatürdeki çalışmalarda net bir veri olmasa da DKMP'li olguların %27-40'nın nedeninin miyokardit olduğu saptanmıştır. Dilate kardiyomiyopati olgularda temel faktör, olguların sistolik fonksiyonların zayıflaması ve tam kardiyak fonksiyona erişememiş olmalarıdır. Ventriküller ve atriyumlar birbirleriyle orantılı bir şekilde genişlemiştir (3, 4). Dilate kardiyomiyopati ölümcül ve riskli bir tablo olsa da miyokardit sonrası dilate kardiyomiyopati gelişen hastaların %50-80' inin akut tablodan sonra 2 yıl içinde düzelebildiğini gösteren veriler bulunmaktadır (2).

Miyokardit seyri sırasında aritmiler görülebilmektedir. Yeni başlangıçlı tam kalp bloğu, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi, ventriküler aritmiler, supraventriküler taşikardi miyokarditte görülen aritmi türlerindedir (97).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Bu retrospektif çalışmaya, Ocak 2015 ile Eylül 2021 tarihleri arasında hastanemizdeki Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniği tarafından takip edilen yaşları 0 ay ile 18 yaş altı arasında akut miyokardit tanılı olgular alındı. Hastanemizde akut miyokardit tanısı alıp yer olmaması nedeniyle başka hastanelere sevk edilen hastalar, bizde takibi yapılsa bile dosyasındaki bilgileri ve ekokardiyografileri eksik olanlar yanında bilinen kardiyak hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tespit edilmiş olan hastaların sistemde kayıtlı olan dosyaları incelendi. Kayıtlardan hastalara ait; cinsiyet, başvuru tarihi, başvuru anındaki yaş, başvuru şikayeti, önceden geçirilmiş enfeksiyon olup olmaması, fizik muayene bulguları, serumda bakılan kardiyak belirteçler, hemogram, C reaktif protein ve viral seroloji sonuçları, elektrokardiyogram bulguları, ekokardiyogram bulguları, tedavide kullanılan ilaçlar, hastanede yatış süresi, izlemde neler olduğu ve gelişen komplikasyonlar incelendi. Hastalar takip sırasında prognostik açıdan değerlendirildi.

Göğüs ağrısı, çarpıntı, GİS şikayetleri, solunum sıkıntısı, beslenme zorluğu, ateş gibi şikayetlerle başvuran dispne, taşikardi, siyanoz, dinlemekle ral ve/veya ronküs, hepatomegali gibi fizik muayene bulguları saptanan ve troponin değeri yüksek olan hastalar akut miyokardit olarak kabul edildi. Kardiyak hasarı düşündüren elektrokardiyografi bulguları, ekokardiyografide anormal kalp fonksiyonu destekleyici parametreler olarak kabul edildi.

Ekokardiyografide saptanan sol ventrikül disfonksiyonu varlığı yanında fulminan seyir ve tedaviye dirençli aritmi gelişmesi/varlığı kötü prognoz kriteri kabul edildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL TASARIM

Veriler, SPSS 23.0 paket programı ile değerlendirildi. Sayısal verilerin normaliteye uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ SD ile değerlendirilirken, normal dağılıma uymayan sayısal veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

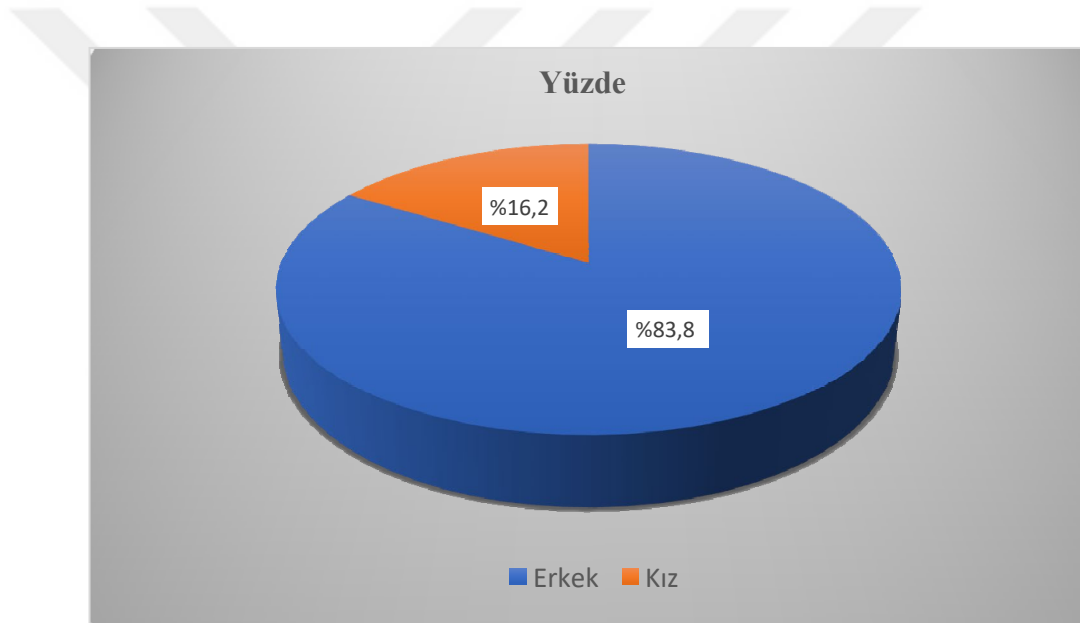
Gruplar arası sayısal verilerin karşılaştırılması, iki grup için bağımsız örneklem t testi veya Mann-Whitney U testi ile değerlendirilirken, ikiden fazla grup için ANOVA veya Wilcoxon testi ile değerlendirildi. ANOVA testinde istatistiksel anlamlılığın saptandığı durumlarda, anlamlı olan grubun bulunması için PostHoc testlerinden Tukey B uygulandı. Kategorik değişkenler ise n (%) olarak belirtilecek olup, gruplar arasındaki ilişki için ki-kare veya Fisher testi ile değerlendirme sağlandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiş olup, 0,01'den küçük değerler çalışmada <0,01 olarak belirlendi.

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 30/09/2021 Tarihli B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/ sayılı onayı (Ek-1) alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü tarafından Ocak 2015 ile Eylül 2021 tarihleri arasında akut miyokardit tanısı alan 60 hastanın dosyaları incelendi. Hastanemizde akut miyokardit tanısı alıp yer olmaması nedeniyle başka hastanelere sevk edilen, bizde takibi yapılsa bile dosyasındaki bilgiler ve ekokardiyografileri eksik olan hastaların çalışma dışı bırakılmasıyla çalışmamızda 37 Miyokardit tanılı olgu retrospektif olarak incelendi.

İncelediğimiz 37 hastanın, 31'i (%83,8) erkek, 6'sı (%16,2) kızdı. (Şekil 4.1)



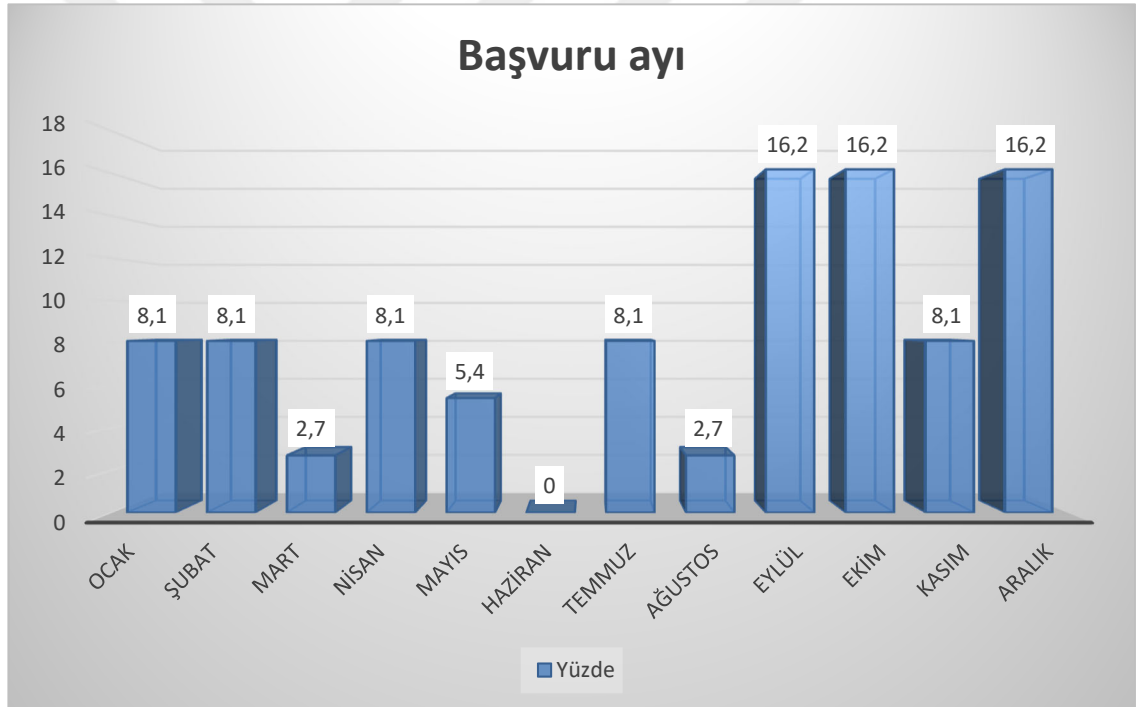
Şekil 4.1. Cinsiyete göre miyokardit sıklığı

Hastaların ortalama yaşı $13,4 \pm 3,9$ 'dur. Minimum yaş 5 ay, maximum yaş 17 yaştı. Hastalar; 0-2 (yenidoğan ve infant dönem), 2-6(okul öncesi dönem), 6-12 (okul çağı) ve 12-18 (adolesan dönem) yıl arası yaş gruplarına göre ayrıldığında, olguların 28'i (%75,7) 12-18 yaş aralığında, 8'i (%21,6) 6-12 yaş aralığında, 1'i (%2,7) 0-2 yaş aralığında saptandı. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Yaş gruplarına göre olgu sıklıkları

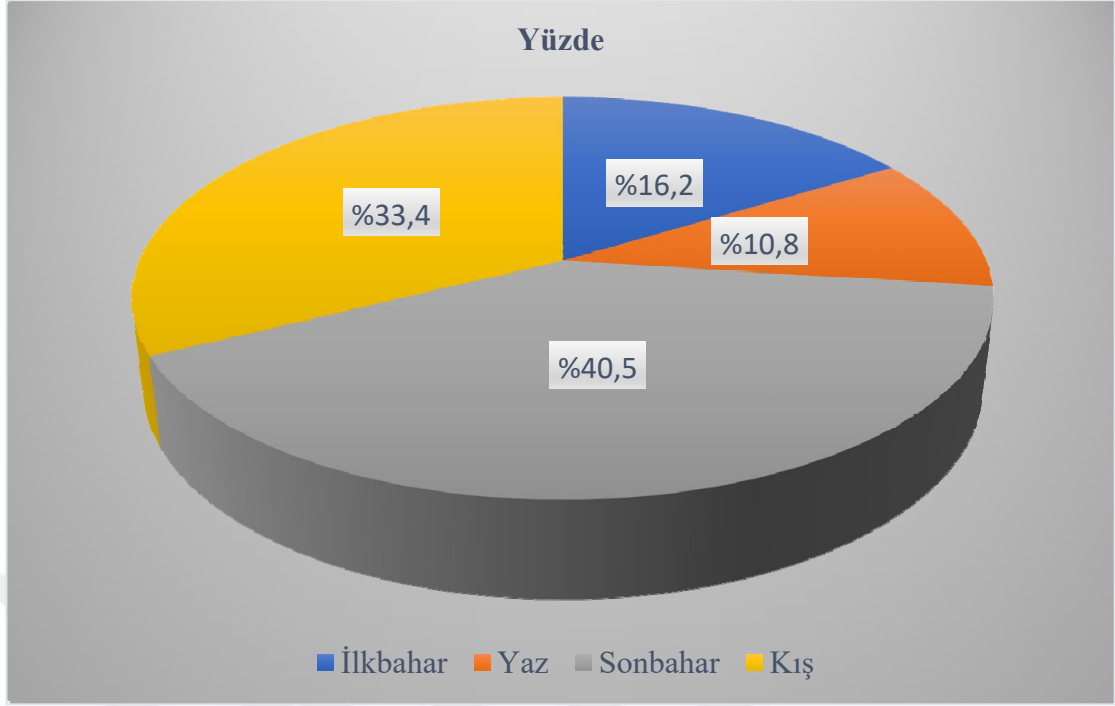
Yaş grupları	Sayı	Yüzde%
0-2 yaş	1	2,7
2-6 yaş	0	0
6-12yaş	8	21,6
12-18 yaş	28	75,7

Hastalar başvuru aylarına göre incelendiğinde, en sık başvurunun 6' şar (%16,2) olguyla Eylül, Ekim ve Aralık aylarında olduğu saptandı. Ocak, Şubat, Temmuz ve Kasım ayında 3'er (%8,1) olgu, Mayıs ayında 2 (%5,4) olgu, Mart ve Ağustos ayında 1 (%2,7) olgu başvurdu. Haziran ayında hiç başvuru olmadı. (Şekil 4.2)



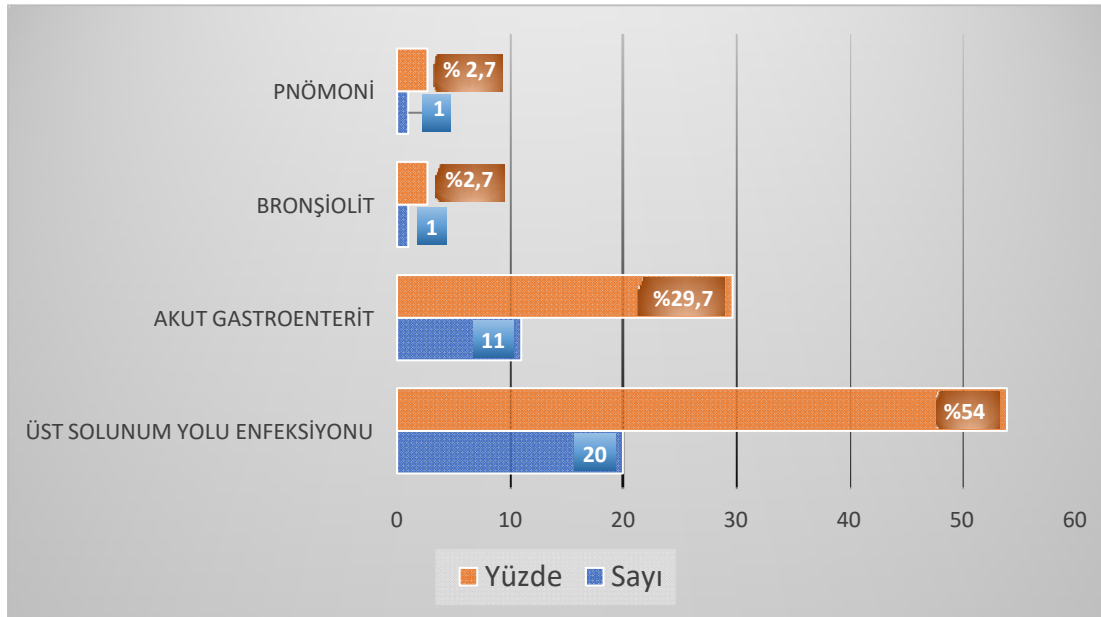
Şekil4.2. Aylara göre başvurular

Hastaların mevsimlere göre başvurularına bakıldığında; sonbahar ayında 15 (%40,5) ve kış ayında 12 (%33,4), ilkbahar ayında 6 (%16,2), yaz ayında 4 (%10,8) hasta başvurusu meydana geldiği saptandı. (Şekil4.3)



Şekil 4.3. Mevsimlere göre başvurular

Hastalarımızı başvuru öncesinde geçirmiş oldukları enfeksiyon varlığına göre sınıflandırdığımız zaman, 33'ünün (%89,2) geçirilmiş enfeksiyonu olduğunu gördük. Geçirilmiş enfeksiyonlar; üst solunum yolu enfeksiyonu (%54), akut gastroenterit (%29,7), bronşiolit (%2,7), pnömoni (%2,7) olarak saptadık. (Şekil4.4)



Şekil 4.4. Etiyolojik faktörler

Hastaların 12'sinin (%32,4) viral serolojisine bakıldı. Viral seroloji bakılan 2 hastanın (%16,7) viral serolojisi pozitif saptandı. Bu hastaların birinde RSV-B, diğerinde ise RSV-B, influenza ve parainfluenza saptandı.

Başvuru semptomlarına bakıldığında; göğüs ağrısının (%89,2) en sık başvuru nedeni olduğu görülmektedir. Diğer başvuru semptomları sıklık sırasına göre; ateş (%16,2,) nefes darlığı (%10,8), çarpıntı (%8,1), solunum sıkıntısı (%8,1), karın ağrısı (%5,4), bulantı ve kusma (%5,4), ishal (%2,7) ve emmede zorluk (%2,7) şeklinde idi. (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Hastaların başvuru şikayetleri

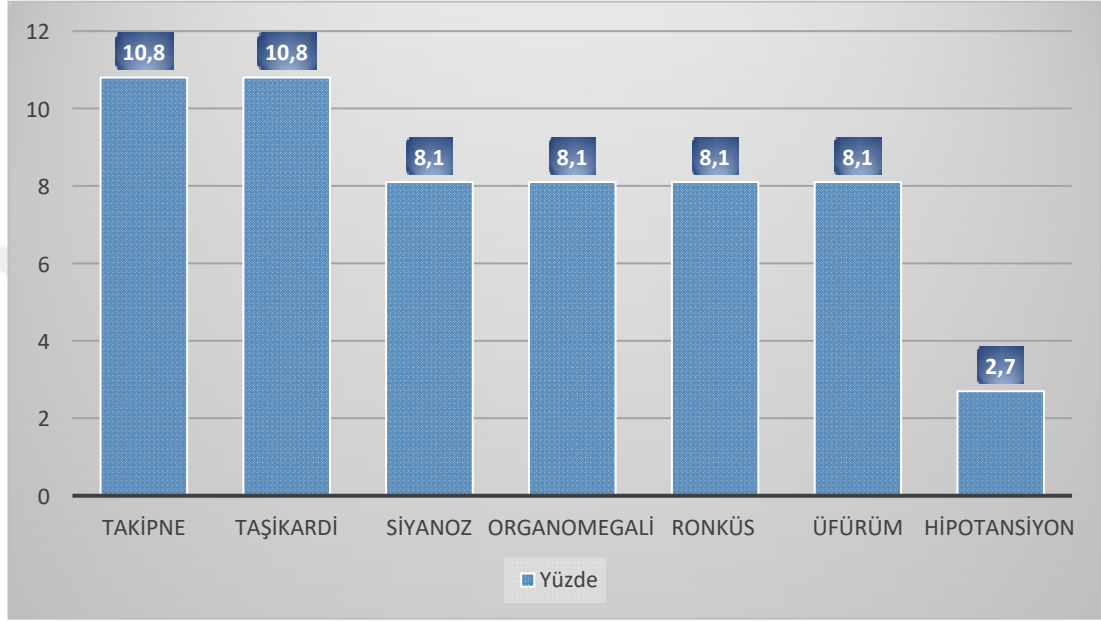
Başvuru semptomu	Başvuru Sayısı	Başvuru Yüzdesi%
Göğüs ağrısı	33	89,2
Ateş	6	16,2
Nefes darlığı	4	10,8
Çarpıntı	3	8,1
Solunum sıkıntısı	3	8,1
Karın ağrısı	2	5,4
Bulantı-kusma	2	5,4
İshal	1	2,7
Emmede zorluk	1	2,7

Başvuru semptomlarının sistemlere göre değerlendirilmesinde, kardiyovasküler sistem semptomları, olguların %78,4'ünü oluşturmaktadır. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Hastaların başvuru şikayetlerinin sistemlere göre sınıflandırılması

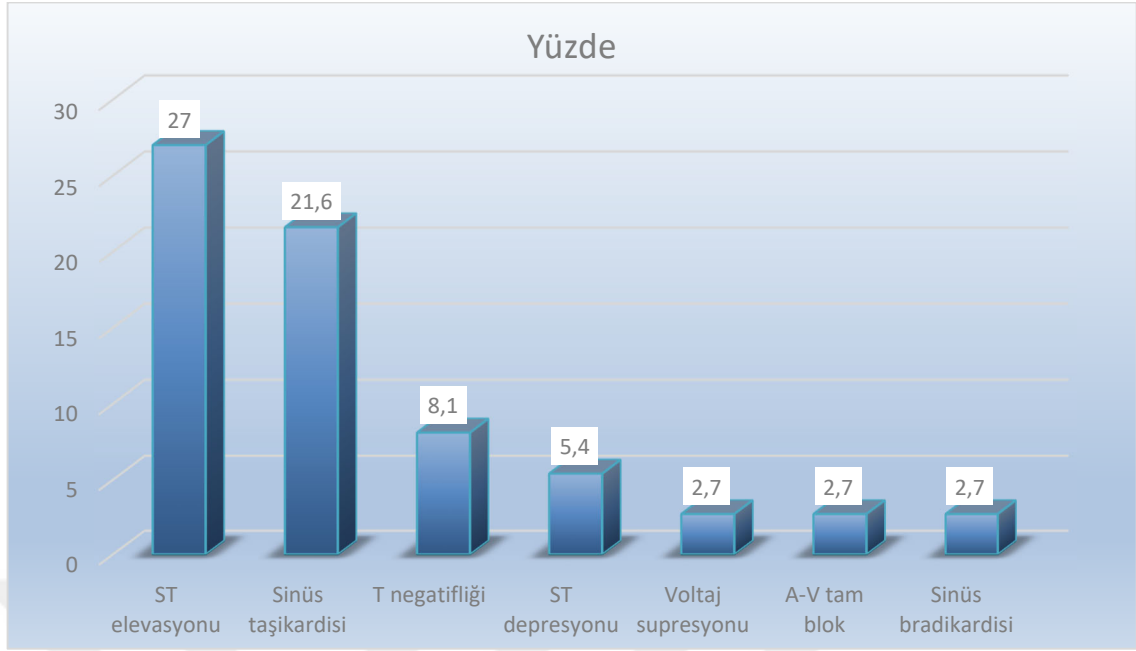
Başvuru semptomu	Başvuru Sayısı	Başvuru Yüzdesi%
Kardiyovasküler sistem	29	78,4
Gastrointestinal sistem	4	10,8
Solunum sistemi	3	8,1
Diğer	1	2,7

Hastaların fizik muayenesinde; hastaların 4'ünde (%10,8) takipne, 4'ünde (%10,8) taşikardi, 3'ünde (%8,1) siyanoz, 3'ünde (%8,1) organomegali, 3'ünde (%8,1) ronküs, 3'ünde (%8,1) sistolik üfürüm, 1'inde (%2,7) hipotansiyon tespit edildi. Üfürüm duyulan 3 hastanın; apeks ve mezokardiyak odakta duyulan ½ sistolik üfürümü mevcuttu. (Şekil4.5)



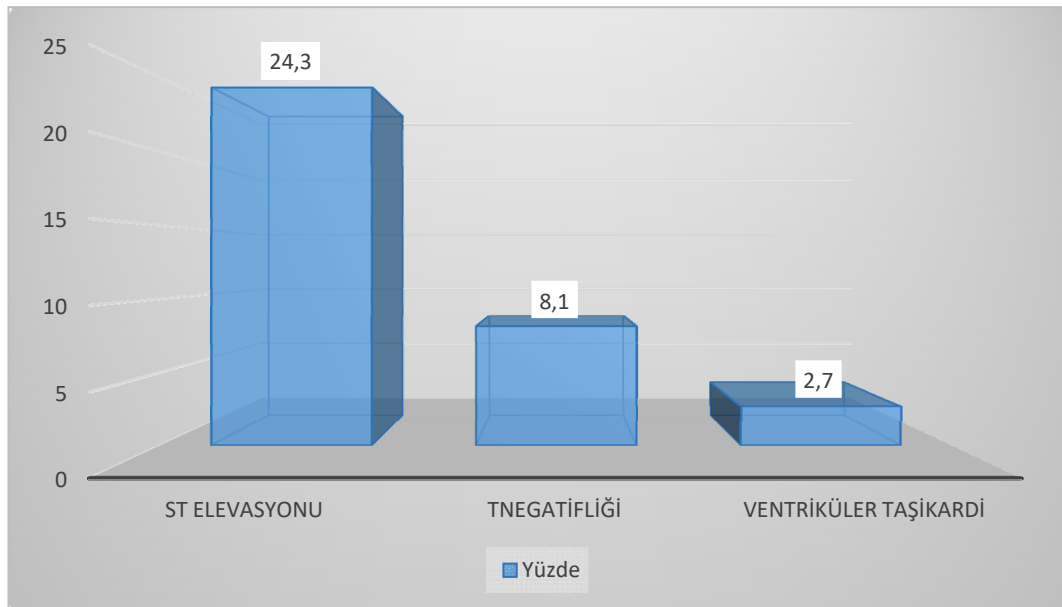
Şekil 4.5. Fizik muayene bulguları

Başvuru anındaki elektrokardiyogram bulguları incelendiğinde; 15 Hastanın (%40,5) patolojik elektrokardiyogram bulgusu olduğu saptandı. 10 hastada (%27) ST elevasyonu, 8 hastada (%21,6) sinüs taşikardisi, 3 hastada (%8,1) T negatifliği, 2 hastada (%5,4) ST depresyonu, 1 (%2,7) hastada voltaj supresyonu, 1 (%2,7) hastada sinüs bradikardisi, 1 hastada (%2,7) A-V tam blok tespit edildi. 22 hastanın (%59,5) başvuru anındaki elektrokardiyogramı normal olarak yorumlandı. (Şekil4.6)



Şekil 4.6. Başvuruda elektrokardiyogram bulguları

Klinik takipte yatış EKG'si normal olan 22 hastanın 10'unda (%45) patolojik EKG değişikliği saptandı. Yatış EKG'sinde patolojik değişiklik saptanan 15 hastanın 3'ünde (%20) takibi sırasında ek patolojik EKG değişikliği saptandı. Patolojik EKG değişiklikleri; 9 hastada (%24,3) ST elevasyonu, 3 hastada (%8,1) T negatifliği, 1 hastada (%8,1) ventriküler taşikardi olarak tespit edildi (Şekil4.7). Bu hastalarda EKG patolojisi saptandığı dönemde bakılan ekokardiyogramlarında bozulma saptanmadı.



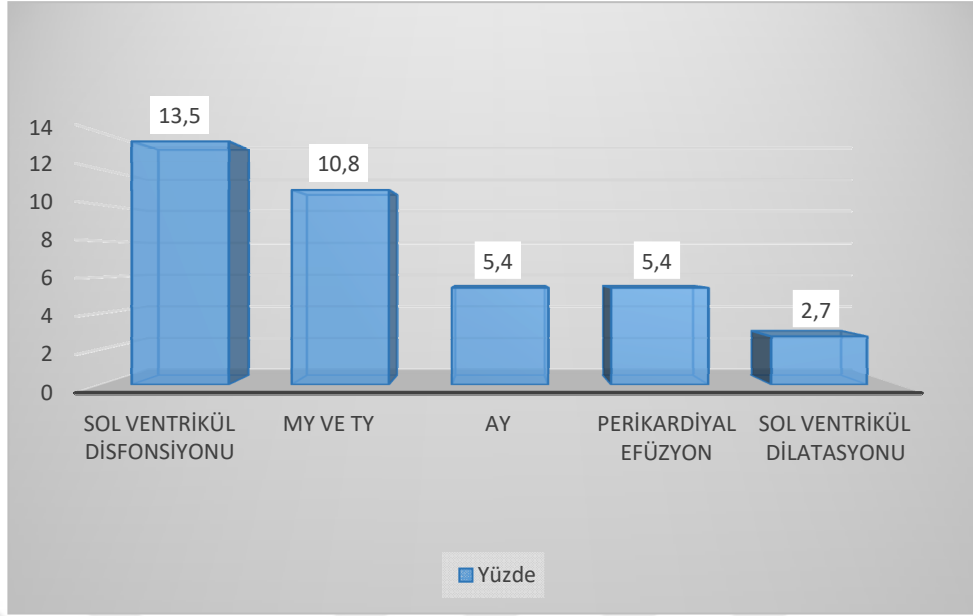
Şekil 4.7. Hastalarda takipte saptanan patolojik EKG bulguları

Başvuru anındaki EKO bulguları incelendiğinde, ortalama ejeksiyon fraksiyonu (EF) $62,68 \pm 9,76$, ortalama kısalma fraksiyonu (KF) $33,86 \pm 6,90$ olarak saptandı. Olguların 6'sının ($16,2$)'sinin EF değerleri 55 ve altı iken 4'ünün ($10,8$) KF değeri 25 ve altında idi. Tedavi sonrası ise EF $69,65 \pm 6,88$, KF $38,16 \pm 5,25$ olarak saptandı. Çalışma grubunun tedavi sonrası EF ve KF ortalaması, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$). Tedavi öncesi sol ventrikül diyastol sonu çapı LVIDd $44,43 \pm 7,53$ tedavi sonrası LVIDd $43,2 \pm 7,2$ saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası LVIDd'de istatistiksel olarak anlamlı farklılıksaplanmadı ($p = 0,72$). (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyogram verileri

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		P*
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
EF	62,68	9,76	69,65	6,88	$p < 0,001$
KF	33,86	6,9	38,16	5,25	$p < 0,001$
LVIDd	44,43	7,53	43,2	7,2	$P = 0,72$
* Eşli-Örneklem t testi ile değerlendirilmiştir.					

Hastaların yatış ekokardiyogram bulguları incelendiğinde 13 hastanın ($35,1$) patolojik ekokardiyogram bulgusu olduğu görüldü. Ekokardiyogram bulgularının; 5 hastada ($13,5$) sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, 4 hastada mitral kapak yetmezliği ve trikuspid kapak yetmezliği ($10,8$), 2 hastada aort kapak yetmezliği ($5,4$), 2 hastada perikardiyal efüzyon ($5,4$), 1 hastada sol ventrikül dilatasyonu ($2,7$) olduğu saptandı (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Hastaların ekokardiyogram bulguları

Hastaların telekardiyogramlarına bakıldığında 2 hastada (%5,4) kardiyomegali ve pulmoner konjesyon saptadık.

Çalışma grubunun, tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar parametre ortalamaları ile gruplar arası farklılığın istatistiksel olarak değerlendirilmesi Tablo 4.6'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası		P*
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
WBC	10,05	4,24	8,12	2,86	<0,001
Hgb	13,22	1,57	13,13	1,59	0,9
PLT	250,47	95,86	287,23	88,14	0,01
CRP	14,15	5,57	1,88	0,2	<0,001
Troponin	8,43	18,09	1,66	6,04	<0,001
CK-MB	26,06	19,90	1,75	1,57	<0,001

* Eşli-Örnekleme t testi ile değerlendirilmiştir.

Hastaların beyaz küre sayısı (WBC) yaşa göre incelendiğinde 6 hastada lökositoz saptandı. Ortalama beyaz küre sayısı $9.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ en düşük beyaz küre sayısı $5.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve en yüksek beyaz küre sayısı $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak tespit edildi. Çalışma grubunun tedavi öncesi WBC ortalaması, tedavi sonrası WBC ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,001$).

Hemoglobin (Hgb) değerleri yaşa göre incelendiğinde 8 hastada anemi saptandı. Ortalama hemoglobin değeri 13.2 g/dl, standart sapma 1,57 olarak saptandı. Trombosit değeri (PLT) $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ ve üstünde olan değerler normal kabul edildi. Bir hastada trombositopeni saptandı. Çalışma grubunun tedavi öncesi trombosit ortalaması, tedavi sonrası trombosit ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. ($p=0,01$).

CRP için 0,5 mg/dl'nin altındaki değerler negatif, eşit ve üstündeki değerler pozitif kabul edildi. Hastaların 13'ünde (%35,1) CRP değeri pozitif bulundu. Çalışma grubunun tedavi öncesi CRP ortalaması, tedavi sonrası CRP ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,001$).

Hastanemizin laboratuvarında CK-MB için üst değer 7,2 ng/ml olup, bu değer üstündeki değerler anormal kabul edildi. Hastaların 10'unda (%27,1) CK-MB değeri normalken, 27 hastada (%72,9) CK-MB yüksek bulundu. En düşük CK-MB değeri 0,4 ng/ ml, en yüksek CK-MB değeri 111 ng/ ml bulundu. Ortalama CK-MB değeri 26,06 ng/ ml olarak tespit edildi. Çalışma grubunun tedavi öncesi CK-MB ortalaması, tedavi sonrası CK-MB ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,001$).

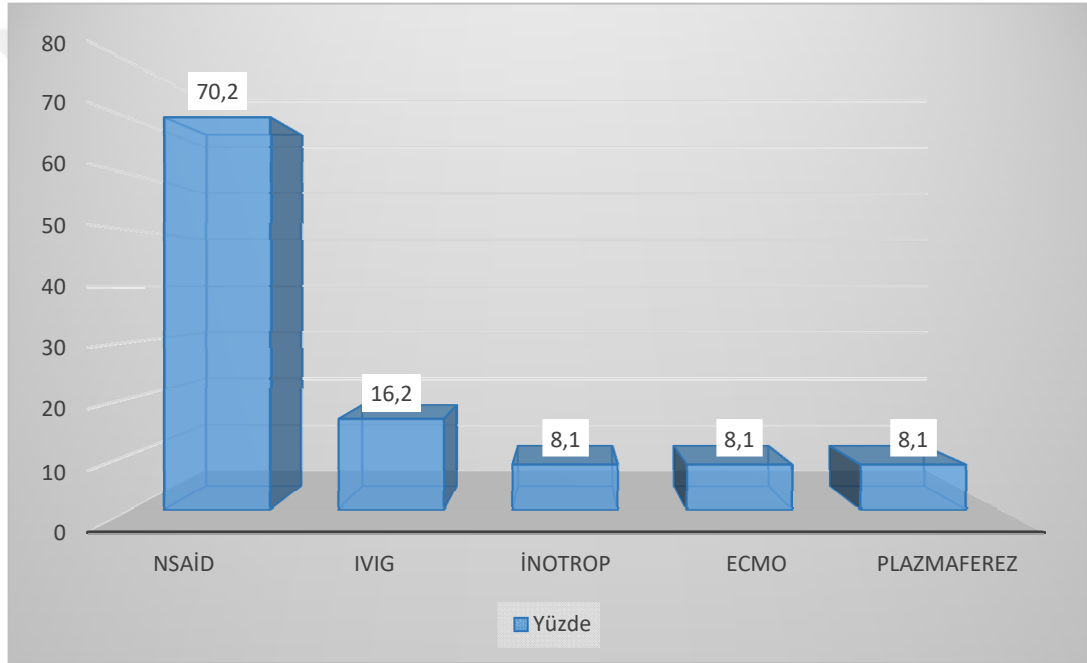
Hastanemizin laboratuvarında troponin üst değeri 0.02 ng/ml olup, bu değer üstündeki değerler anormal kabul edildi. Hastaların tamamında troponin değeri yüksek bulundu. Troponin en düşük değeri 0,007 ng/ml, en yüksek değeri 32,9 ng/ml, median değeri ise 8.43 ng/ml olarak bulundu. Çalışma grubunun tedavi öncesi troponin ortalaması, tedavi sonrası troponin ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,001$).

Başvurudaki troponin ile CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p:0,13$, $r:0,25$).

Hastaların klinik takiplerinde NSAİD, IVIG, inotrop desteği verilmesi yanında plazmaferez ve ECMO gibi uygulamalar/girişimler yapıldı. Hastaların 26'sı (%70,2)

NSAİD, 6'sı IVIG (%16,2), 3'ü (%8,1) inotrop, 3'ü (%8,1) plazmaferez, 3'ü (%8,1) ECMO desteği aldı. (Şekil 4.9). NSAİD tedavisi alan 26 hastadan 2'si NSAİD tedavisine ek IVIG tedavisi, IVIG tedavisi alan 6 hastanın 3'ü IVIG tedavisine ek inotrop, plazmaferez ve ECMO desteği almıştır.

ECMO desteği alan hastalarımız; klinik takipte VT saptanan antiaritmiklere cevap alınamayan 1 hasta, inotrop tedaviye cevap alınamayan fulminan seyreden 1 hasta ve sistemik juvenil idiyopatik artrit (JİA) tanılı makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) nedeniyle servis takibi sırasında akut miyokardit tanısı alıp fulminan seyreden 1 hastadır.



Şekil 4.9. Hastaların tedavi rejimleri

Hastaların hastanede ortalama yatış süresi $7,2 \pm 6,9$ gün olarak tespit edildi.

Yaş gruplarının hastanede yatış süre ortancaları ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p:0,20$). (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. Yatış süresi-yaş ilişkisinin karşılaştırılması

Yaş Grupları	Hastanede Yatış Süresi					p*
	Ortalama	SD	Medyan	Minimum	Maksimum	
0-2 yaş (n:1)	13	(-)	13	13	13	0,20
2-6 yaş (n:0)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
6-12 yaş (n:8)	8,00	9,34	5,00	4,00	31,00	
12-18 yaş (n:27)	6,37	6,74	4,00	2,00	35,00	

* Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır.

Çalışma grubumuzda 37 hastanın 35'i (%94,5) tamamen düzeldi. Mitral yetmezlik gelişen hastalarımızın 1'inde tedavi sonrası mitral yetmezlik devam etti. Sistemik JİA nedeniyle takipli iken Makrofaj Aktivasyon Sendromu nedeniyle yatışı gerçekleştirilmiş olup, kontroller sırasında miyokardit tanısı alan 1 hasta eksitus oldu. Çalışma grubumuzda; ekokardiyografide saptanan sol ventrikül disfonksiyonu varlığı yanında fulminan seyir ve tedaviye dirençli aritmi gelişmesi/varlığı kötü prognoz kriteri kabul edilmişti. Hastaların %16,3'ü (n=6) klinik ciddi seyretti.

ST elevasyonu, CRP yüksekliği, WBC yüksekliği ve troponinde 10 kat artışın prognoza etkisi tablo 4.7'de gösterilmiştir.

ST elevasyonu olan olguların iyi prognozlu olma oranı, ST elevasyonu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,009). CRP yüksekliği varlığının prognoza etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,92).

WBC yüksekliği olan olguların kötü prognozlu olma oranı, WBC yüksekliği olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,001).

Troponin değeri, normal referans aralığının 10 katı ve daha yüksek olan olguların iyi prognozlu olma oranı, diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p=0,05).

Tablo 4.7. Prognoza etki eden faktörler

	İyi prognoz		Kötü prognoz		P*
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
ST elevasyonu	18	%58	-	-	0,009
CRP yüksekliği	11	%35	2	%33	0,92
WBC yüksekliği	2	%6	4	%66	<0,001
Troponin yüksekliğiX10	29	%93	4	%66	0,05
* Ki kare testi ile değerlendirilmiştir.					

5. TARTIŞMA

Akut miyokardit asemptomatik veya nonspesifik sistemik semptomlardan fulminan miyokardite varan çok geniş bir klinik yelpazede kendini gösteren bir hastalıktır. Bu nedenle insidansı tam olarak bilinmemekte, tanı ve sınıflamada zorluklar yaşanmaktadır. Çalışmamızda Ocak 2015 ile Eylül 2021 tarihleri arasında hastanemizdeki akut miyokardit tanısı ile izlenen hastaları retrospektif olarak inceleyerek; hastaların başvuru şikayetleri, başvuru anındaki fizik muayene bulguları, geliş laboratuvar, EKG, EKO bulguları, tedavi yöntemleri ve tedavi bitimindeki laboratuvar, EKG, EKO bulgularını inceleyerek prognozu belirleyecek faktörlerin varlığını tespit etmeyi amaçladık.

Çocuklarda miyokardit görülme yaşı çalışmalara göre değişkenlik göstermektedir. Çalışmamıza aldığımız 37 hastanın yaş ortalaması $13,4 \pm 3,9$ idi. Yapılan çalışmaların bir kısmında daha düşük yaş ortalamaları da saptandığı gözlenmiş olup yaş ortalamaları 4,4 ile 9,4 yaş arasında değişmektedir (30, 84, 93). Çalışmalarda akut miyokarditli hastalarda yaş ortalamalarının değişiklik göstermesi, çalışmaların retrospektif olması, miyokardit tanısının genellikle klinik tablolarla konulması ve hastaların büyük oranda kendi kendini sınırlayan hastalar olması nedeniyle tanı kriteri ve yatış endikasyonu açısından standardizasyonun sağlanmaması ile açıklanabilir.

Pediyatrik akut miyokardit olgularının görülme sıklığının yaş açısından bimodal olduğu bilinmektedir. Literatürdeki çalışmalarda hastalığın infant ve adolesan dönemde pik yaptığı bildirilmiştir (23, 24, 30, 84). Ancak bu durum bizim çalışmamızda net olarak gösterilemedi. Bizim çalışmamızda olguların %75,7'si 12-18 yaş aralığında, %2,7'si (1 hasta) 0-2 yaş aralığında idi. Literatürdeki diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızda yenidoğan dönemindeki hastaların sıklığının az olması, öncelikle hasta grubumuzun semptom odaklı kabul edilmiş olmalarına bağladık. Bunun yanında kendini sınırlayan ve hafif seyreden akut miyokardit hastalarının başta solunum yolu enfeksiyonları gibi genellikle başka bir klinik tablo ile açıklanmaya çalışılması ile açıklanabilir.

Akut miyokardit genellikle erkeklerde daha sık olduğu bildirilmiş olup bu oran %55 ile %63,6 arasında değişmektedir (23 ,84 ,99). Bizim çalışmamızda erkek hakimiyetini daha belirgin olarak saptadık (%83,8). Akut miyokarditteki bu cinsiyet farklılığının kesin nedeni bilinmese de literatürde yapılan bir çalışma cinsiyet hormonlarından testosteronun kalpte hipertrofiye ve miyokardiyal inflamasyonu arttırarak fibrozise yol açtığını, östrojenin ise TGF-beta ve kollajen sentezini bloke ederek kardiyak miyosit hipertrofisini ve fibrozisi önlediğini göstermiştir (100). Bizim çalışmamızda hasta yaşlarının %75,7'si 12 yaş ve üstü olması ve buna bağlı puberteyle beraber erkek cinsiyette artan testosteron seviyesi, bizim çalışmamızdaki erkek hakimiyetinin nedenini açıklamaya katkıda bulunacağını düşündük. Bu cinsiyet farklılığını daha net saptayabilmek için prospektif çalışmalar yapılabilir.

Çalışma grubumuzda en sık başvuru semptomu göğüs ağrısı (%89,2) saptanmış olup bu sırayı; ateş (%16,2) ve dispne (%10,8) izledi. Akut Miyokarditte en sık görülen başvuru şikayetleri çalışmadan çalışmaya değişmekle birlikte büyük hastalarda en sık göğüs ağrısı, küçük yaş gruplarında ise dispne olarak saptanmıştır (9, 98, 99). En sık başvuru semptomunun dispne olduğu çalışmalarda (9 ,99) hastaların genellikle infant yaş grubu hakimiyetinde olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda infant dönemi hasta az olduğu için buna paralel olarak dispne bulgusu daha seyrek olarak saptadığımızı düşündük. Hastaların bir kısmının da gastrointestinal sistem yakınmalarıyla başvurduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda gastrointestinal sistem yakınmaları ile başvuru sıklığı %10,8 idi. Literatürdeki diğer çalışmalarda bu oran %5,4 ile %41 arasında değişmektedir (24, 98, 99, 101).

Akut miyokardit tanılı çocuklarda en sık saptanan fizik muayene bulgusu taşikardi ve takipnedir (8, 9, 101, 102). Bizim çalışmamızda da takipne ve taşikardi hastaların %10,8'inde saptandı. Literatürdeki çalışmalarda ise takipne sıklığı oranı %37 ile %66 arasında (8, 9, 101), taşikardi sıklığı %21 ile %68 arasında değişmektedir (8, 9, 24). Taşikardi ateşli veya ateşsiz olabilir. Bizim çalışmamızda taşikardi sıklığının literatüre göre daha düşük olması, hastalarımızın diğer çalışmalara göre nispeten daha kliniği hafif hastalardan oluşması olarak düşündük.

Akut miyokarditli hastalarda saptanan fizik muayene bulgularından biri de hepatomegalidir. Literatürde hepatomegali sıklığı %11 ile %50 arasında değişmektedir (8 ,9, 24). Bizim çalışmamızda olguların %8,1'inde hepatomegali saptanmıştır. Bu

farklılığın nedeni çalışmalardaki hastalar arasında kardiyomegali ve kalp yetmezliği gibi hepatomegaliye neden olabilecek bulguların farklılığıyla ilgili olabilir.

Durani ve ark. (9) yaptığı çalışmada akut miyokardit tanısı almış olguların %50'sinde hepatomegali saptanmış olup, hastaların %63'ünde kardiyomegali tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kardiyomegali ve konjestif kalp yetmezliği oranı daha düşük olup ve buna bağlı hepatomegalinin daha az oranda saptanması beklenen bir durumdur. Akut miyokarditte etiyoloji aydınlatılması oranı düşük olmakla birlikte çocuklarda en sık etiyolojik neden viral etkenlerdir. Yapılan çalışmalarda viral patojen saptama oranları %8,9 ile %38 arasında değişmektedir (9, 12, 103). Bu çalışmalarda En sık saptanan viral ajanlar ise; adenovirüs, enterovirüs, CMV, parvovirüs, influenza, parainfluenza, HSV, EBV, RSV olarak saptanmıştır (9, 12, 103). Çalışmamızda hastaların 12'sinin (%32,4) viral serolojisine bakıldı. Viral seroloji bakılan 2 hastanın viral serolojisi pozitif saptandı. Bu hastalarda RSV-B, influenza ve parainfluenza saptandı. Bu farklılığın nedenini, akut miyokardit hastalarının hepsinin viral nedenlerle ilişkisi olmaması, etiyolojik neden belirlemede bakılan serolojik testlerin numune alınma şekilleri, saklanma koşulları ve çalışma tekniklerinin çalışmadan çalışmaya farklılık göstermesiyle açıklanabilir.

Akut miyokarditlerde genellikle etiyoloji belirlenemese de yapılan çalışmalarda viral nedenlerin sık saptanması, bu hastaların viral enfeksiyonların sık görüldüğü mevsimlerde görülme sıklığını açıklar (98, 99). Bu mevsimler ülkeden ülkeye, iklimden iklime değişebilir. Hastalarımızın yaklaşık üçte birinin (%32,4) kış aylarında hastaneye başvurması bu farklılıkla ilgili olabilir.

Akut miyokardit saptanan hastaların büyük çoğunluğu kendi kendini sınırlayıp tamamen iyileşse de bazen fulminan seyredebilmektedir. Bu nedenle akut miyokarditli hastalar yatırılıp izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda hastaların ortalama yatış süresi 4 gün ile 12 gün arasında saptanmıştır (30, 84, 98,104). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yatış süresi $6,9 \pm 7,2$ gün saptandı. Yatış süresinin yaş ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,20$)

Akut miyokarditte kardiyak etkilenme ile paralel olarak EKG'de çeşitli anormallikler ortaya çıkabilir. Çalışmamızda hastalarımızın %43,2'sinde EKG anormallikleri saptandı. En sık EKG anormalliği ST elevasyonu (%38,4) olarak saptanmış olup bu sırayı; sinüs taşikardisi (%30,7), T negatifliği (%11,5), ST

depresyonu (%7,6) izledi. Literatürdeki çalışmalarda da benzer olarak ST-T dalga değişiklikleri ve sinüs taşikardisi en yaygın EKG bulguları olarak saptanmıştır (9, 105, 106). Akut miyokarditte EKG’ de çeşitli anormallikleri hastalığın klinik ciddiyetine bağlı olarak izlemde de ortaya çıkabilir. Bizim çalışmamızda da klinik takipte %35 hastanın EKG’lerinde patolojik değişiklikler saptandı. Bunlar; ST elevasyonu (%24), T negatifliği (%8), ventriküler taşikardi (%2,7) idi.

Akut miyokarditte kalbin ileti sisteminin etkilenmesine bağlı olarak başvuruda ya da izlemde aritmiler görülebilir. Ortaya çıkan aritmiler, farmakolojik tedavi ve mekanik dolaşım desteğine rağmen mortal seyredebilir. Literatürde yapılan çalışmalarda aritmi sıklığı %7 ile %45 arasında değişmektedir (9, 92, 94, 113, 114). Miyake ve ark. (94) yaptığı çalışmada akut miyokardit tanısı almış 21 yaş ve altı olguların %45’inde aritmi saptamışlar ve en sık saptanan aritmi türünü ventriküler taşikardi olarak belirlemişler. Bu çalışmaya göre aritmilerin varlığı aynı zamanda mekanik desteğe ihtiyaç duyma, kalp nakli ve ölüm riskinde sekiz kat artışa neden olmuştur. Bizim çalışmamızda da hastaların 1’inde A-V tam blok, 1’inde ventriküler taşikardi saptandı. Ventriküler taşikardi saptanan bir hastamız takibinde dirençli aritmi nedeniyle ECMO desteğine alındı. Bizim çalışmamızla beraber diğer birçok çalışmada aritminin sıklığının genellikle daha düşük oranda görülmesi, Miyake ve arkadaşlarının (94) çalışmasında ventriküler disfonksiyon/dilatasyon, kardiyak biyopside pozitiflik ve kardiyak MR’da akut miyokardit bulgularının saptanması gibi akut miyokardit tanı kriterlerin varlığı ve buna bağlı daha ciddi etkilenmiş hastaların çalışmaya dahil edilmesi ile ilgili olabileceğini düşündük.

Akut miyokarditli hastalarda kardiyak yapısal etkilenmeye bağlı olarak (ventrikül disfonksiyonu, kalp boşluklarında genişleme, endokardiyal etkilenme) ekokardiyografide de tanıda veya izlemde çeşitli anormallilikler saptanması beklenir. Bunlardan en çok korkulanı sol ventrikül sistolik disfonksiyonudur. Çalışmalarda hastaların klinik ağırlığına göre bu sıklık değişmektedir. Bizim çalışmamızda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu %13,5 olarak saptandı. Literatürdeki çalışmalarda ise bu oran %13 ile %43 aralığında saptanmıştır (24, 30, 107, 108). Çalışmamızda başvuru anındaki ortalama ejeksiyon fraksiyonunu $62,6 \pm 9,7$ iken ortalama kısalma fraksiyonu ise $33,8 \pm 6,9$ idi. Olguların %16,2’sinin EF değerleri %55 ve altı, %10,8’inde ise KF değeri %25 ve altındaydı. Bu hastaların iyileşmelerine paralel

olarak EF $69,65 \pm 8,6$, KF $38,16 \pm 6,91$ değerlerine yükseldi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,001$). Literatüre bakıldığında ortalama ejeksiyon fraksiyonu $27,8$ ile $54,9$ arasında değişmektedir (88, 93, 104, 116). Sol ventrikül dilatasyonu akut miyokarditte görülen diğer EKO bulgusudur. Sol ventrikül dilatasyonu bizim çalışmamızda 1 hastada saptandı. Literatürde yapılan çalışmalarda LVIDd oranları 35 ile 61 mm arasında değişmektedir (30, 98, 107, 109). Bizim çalışmamızda hastaların başvuru anında LVIDd $44,43 \pm 7,53$ mm saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası LVIDd’de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,72$). Akut miyokarditli hastalarda ekokardiyografik olarak tespit edilebilen kardiyak etkilenme varlığının çalışmadan çalışmaya farklılık göstermesi; hastaların akut miyokardit olarak kabul edilme kriterlerinin, akut miyokarditin altta yatan etiyolojik nedenlerin farklı olması gibi değişkenlerden kaynaklanabilir.

Akut miyokarditli hastalarda endokard etkilenmesine veya kardiyak genişlemelere bağlı kapak yetersizlikleri saptanabilir. Bizim çalışmamızda da kapak yetersizliklerini $16,2$ oranında saptamış olup mitral ve triküspit yetmezlik birlikteliğini en sık kapak anomalisi olarak saptandı. Yapılan bir çalışmada da (30) benzer şekilde en sık görülen kapak bozukluğu olguların dörtte üçünde görülen mitral yetmezlik olarak saptanmıştır. Akut miyokarditin kendi kendini sınırlamasına paralel olarak kardiyak etkilenme de azalır. Bizim çalışmamızda da kardiyak etkilenme saptanan 13 hastadan (35) izlemde sadece 1 hastada mitral yetmezlik devam etti. Mitral yetersizlik devam eden hastanın akut miyokardit öncesi eko bulguları bilinmediğinden, mitral yetersizliğinin akut miyokarditten önce de mevcut olabileceği ve akut miyokarditle ilişkisi olamayabileceği de düşünüldü. Yine de kardiyak etkilenmiş hastaların klinik izleminde belli aralıklarla seri EKO ölçümleriyle kardiyak fonksiyonlarının ve kapak yetersizlik derecelerinin takibi önem arz etmektedir.

Akut miyokarditte kliniği ağır seyreden hastalarda sol ventriküler fonksiyonun giderek yetersizleşmesi sonucu telekardiyografide kardiyomegali saptanabilir. Literatürde yapılan çalışmalarda telekardiyografide kardiyomegali saptama oranları 8 ile 89 arasında değişmektedir (8, 9, 51, 98). Bizim çalışmamızda ise hastaların $5,4$ ’ünde kardiyomegali saptandı. Bu farklılığın nedeni akut miyokardit kabul edilme kriterlerinin çalışmadan çalışmaya farklılık göstermesine bağlı seçilen hastaların klinik ciddiyetlerinin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Kardiyak MR akut miyokardit tanısında birçok klinikte kullanım sıklığı artan bir görüntüleme yöntemidir. Kardiyak MR kullanılarak akut miyokardit tanısı için tanı kriterleri de geliştirilmiştir (bakınız Tablo 2.4. 2018 Lake Louis Kriterleri). Fakat bizim merkezimizde hastalara Kardiyak MR ile görüntüleme çok ileri dönemlerde yapılabildiği için hastalarımızın hiçbirine akut dönemde kardiyak MR çekilememiştir. Kardiyak MR, hastalığın erken seyrinde miyokarttaki inflamasyonun derecesini ve lokalizasyonunu saptayarak akut miyokardit şüphesi olan hastalara erken tanı koymayı, özellikle nüks ve sebat şüphesi olan hastaların takibinde kullanılarak miyokardın geri dönüşümsüz hasarı olan fibrozisin varlığının tespit ederek prognozu öngörmeyi sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (59). Bu yüzden akut miyokarditte kardiyak MR kullanım sıklığının artırılması mortalite ve morbitideyi azaltmak için yararlı olabilir.

Akut miyokarditli hastaların bir kısmı nonspesifik göğüs ağrısıyla başvururlar. Kardiyak etkilenme oranı göğüs ağrısı ile başvuran hastaların %5'ini geçmediği bilirse de bu endişeden dolayı akut miyokarditin dışlanması amacıyla kardiyak biyobelirteç bakılması pratikte kendini gösteren bir uygulamadır. Bu hastalarda patolojik EKG bulgusu, kalp yetmezliği ya da daha ağır klinik bulgu olmasa da tanı genellikle troponin ve CK-MB yükselmesi saptanarak konulmaktadır. Literatürdeki yapılan çalışmalar, başvuruda bakılan troponin ve CK-MB değerlerinin hastaların büyük çoğunluğunda yüksek saptandığını göstermiştir (9, 30, 98, 110). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tanı anında bakılan tetkiklerde troponin ve CK-MB yüksekliği saptanmıştır. Literatürdeki troponin yükseklik oranının, CK-MB yükseklik oranından daha fazla olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (30, 98, 110). Bizim çalışmamızda da benzer olarak; 26 hastada (%70,7) CK-MB düzeyi yüksek olarak saptanırken, troponin düzeyi tüm hastalarımızda yüksek bulundu. Bu durum bize, akut miyokardit tanısında miyosit hasarını göstermede kardiyak troponinlerin, CK-MB'den daha duyarlı olduğunu da düşündürmektedir. Akut miyokarditte troponin ve CK-MB değerlerinin normal olmaları tanıyı dışlamaya yeterli değildir. Troponin I miyokart hasarından 4-8 saat sonra kanda yükselmeye başlamakta, 12-24 saatte pik yapmakta; CK-MB ise 4-10 saat içerisinde yükselmekte, 24 saatte pik yapmaktadır (111, 112). Bu nedenle kliniği miyokarditi düşündüren troponin değeri normal aralıkta saptanan

hastalarda troponin değerine aralıklı bakılması geç yükselen hastalarda tanıyı koymak için anlamlı olabilir.

Troponin kardiyak hasara bağlı artış göstermesi nedeniyle troponin değeri daha yüksek olan hastalarda prognozun daha kötü olması beklenen bir durumdur. Ancak literatürde troponinin prognozla ilişkisini gösteren çalışmalar kısıtlı olsa da yapılan bir çalışmada troponin yüksekliğinin kötü prognozla ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir (115). Literatürdeki farklı bir çalışmada da (24) orta dereceli ventriküler disfonksiyonu olan olgulardaki troponin düzeyinin ciddi ventriküler disfonksiyonu olgulara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da referans değerinden farklı kat yükseklikteki troponin değerleri ile prognoz ilişkisine bakıldığında troponin değeri 10 kat ve üzeri (0.2 ve üstü) saptanan hastalarda prognozun daha iyi olduğu tespit edildi ($p<0,001$).

Bakteriyel etiyolojiye bağlı akut miyokardit gelişimi pediatrik yaş grubunda oldukça nadir olsa da akut faz reaktanları miyokardiyal inflamasyona bağlı artabilirler ancak akut faz reaktanların yüksekliği tanısal açıdan anlamlı değildir ve normal olmaları tanıyı dışlamaz (37). Bizim çalışmamızda da hastaların %16,2'sinde WBC, %35,1'inde CRP değeri yüksek saptandı. Bununla beraber troponin ile CRP arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p:0,13$, $r:0,25$).

Akut faz reaktanlarından CRP yüksekliğinin prognozla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0,92$) ancak WBC yüksekliği kötü prognozla ilişkili bulundu ($p<0,001$). Yapılan bir çalışmada CRP ve WBC yüksekliğinin kötü prognozla ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir (114). Akchar ve ark. yaptığı çalışmada CRP'nin akut miyokarditte arttığı, ancak nonspesifik olduğundan bahsetmişlerdir (116). Çalışma grubumuzun yatış CRP ve WBC ortalaması, taburculuk dönemi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,001$). Yüksek beyaz küre sayısı ve CRP'nin tanı koydurmasa bile, göğüs ağrısı, dispne, GİS bulguları gibi akut miyokarditi düşündüren semptomların varlığında akut faz reaktanlarının yüksekliği akut miyokarditi düşündürmesi açısından önemli olabileceğini düşündük.

Akut miyokarditte ilk tercih edilen tedavi genellikle NSAİD grubu ilaçlardır. NSAİD ise akut miyokarditte hemodinamik olarak stabil olgularda ilk olarak tercih edilen bir tedavi olmasına rağmen deneysel miyokardit modellerinde mortalite artışı

ile ilişkilendirilmiştir (117, 118). Bizim çalışmamızda da olguların büyük kısmında NSAID (%70,2) uygulandığı gözlemlendi.

Akut miyokarditte IVIG pek çok tedavi rejiminde sıklıkla kullanılmasına rağmen etkileri belirsizliğini korumaktadır. Literatürdeki birçok çalışmada hastalara IVIG tedavisi %28-%100 oranlarında verilmiştir (24, 30, 98). Ancak akut miyokardit tedavisinde IVIG verilme endikasyonları ilgili literatürde net ortak bir fikir birliği yoktur. Bununla beraber yine de klinik uygulamalarda ağır kardiyak etkilenme gösteren hastalarda IVIG verilmesi yaygın bir uygulamadır. Hastaların sadece 6'sı (%16,2) IVIG, 3'ü (%8,1) inotrop tedavisi aldı. Literatürde IVIG alan ve almayan hastaların incelendiği çalışmalarda sağkalımda anlamlı fark bulunmamıştır (84, 95). Maisch ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise IVIG kullanımı ile mortalite/transplant oranları arasında bir ilişki olmadığı da vurgulanmıştır (119). Yapılan başka bir çalışmada ise IVIG tedavisi alan hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda, end-diastolik volümde, kalp bloğu ve aritmilerde belirgin düzelme saptanmış olsa da hasta seçimleri nedeniyle halen IVIG'in akut miyokarditte net etkinliği gösterilememiştir (86). Akut miyokarditlerde hem NSAID hem de IVIG tedavisinin etkinliğini ve iyileşmeye etkisini göstermek için prospektif çift kör daha çok hastayla yapılacak çalışmalar gerekmektedir.

ECMO kardiyojenik şok ve ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda ventriküler disfonksiyon düzelene kadar köprü görevi görmektedir (75). Klinik izlemde fulminan seyir izleyen veya hemodinamiyi bozacak düzeyde aritmileri olan çocuklarda ECMO desteği prognozu belirgin olarak iyileştirmektedir. Literatürde ECMO desteği ile miyokardiyal iyileşme sıklığının düşük olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber (120,121), ECMO desteği ile kurtarılan bazı vakalar da bildirilmiştir (122, 123). Bizim çalışmamızda da 3 hastamıza (%8,1) ECMO tedavisi uygulandı. Akut miyokardit nedeniyle takip ederken antiaritmiklere yanıtız dirençli ventriküler taşikardi gelişen 1 hastamıza ve şiddetli ventriküler sistolik disfonksiyon nedeniyle fulminan seyreden 1 hastamıza ECMO desteği verildi, bu hastalar tamamen iyileşti. Sistemik JİA tanılı MAS nedeniyle servis takibi sırasında akut miyokardit tanısı alan 1 hastamızın ise kliniği hızlı ağırlamış olup hasta ECMO desteğine rağmen kaybedildi. Yapılan bir çalışmada da hastaların %16,7'si tedaviye dirençli aritmi ve konjestif kalp yetmezliği nedeniyle ECMO desteğine alınmış olup ECMO desteğine

alınan hastaların %40'ı aritmi ve kardiyojenik şok nedeniyle hayatını kaybettiği saptanmıştır (104). Literatürdeki çalışmalarda hastalarda ECMO gibi mekanik dolaşım desteği sonrası iyileşme oranlarının %25-83 arasında değiştiği saptanmıştır (23 ,41, 124). Bu farklılık; çalışmadaki hastaların klinik ciddiyetlerinin, merkezin ECMO desteğine erken ya da geç başlaması gibi parametrelerden kaynaklanabilir.

Akut miyokardit saptanan çocuk hastaların büyük çoğunluğu komplikasyonsuz ve kendiliğinden iyileşiyor olsa da klinik bazen çok ağır seyredebilmekte hatta ölümle sonuçlanabilmektedir. Literatürdeki ölüm oranları %7 ile %28 arasında değişmektedir (84, 99, 101). Yapılan çalışmalardaki ölüm nedenleri kardiyojenik şok, dirençli aritmiler ve dilate kardiyomipati ve çoklu organ yetmezliği olarak saptanmıştır (41,98, 101, 103, 104). Bizim çalışmamızda da sistemik JİA tanılı MAS nedeniyle servis takibi sırasında akut miyokardit tanısı alan 1 hastamızın kliniği hızla ağırlamış olup IVIG, inotrop tedavisi verilmesi ve ECMO desteğine rağmen kaybedildi (%2,7). Merkezimizde klinik olarak ağır seyreden iki olgunun ECMO desteği sonrası sekelsiz iyileşmiş olmaları ECMO desteğinin erken dönemde başlamasının morbiditeyi ve mortaliteyi önleme yönünden faydalı olduğunu düşündürdü.

Kısıtlılıklar

- Çalışmamızın retrospektif kurgulanması, tek merkezli ve randomize olmaması ve hasta sayısının az olması ana kısıtlayıcı etkenlerdendir. Ayrıca; tüm hastalarda etiyolojik çalışma yapılamaması, tanıda kardiyak MR'ın kullanılmamış olması çalışmamızın diğer kısıtlılıklarındandır.

Bu bağlamda, çalışmamız daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalarla desteklenerek ileri dönemde yapılması muhtemel çalışmalar için de önemli bir veri kaynağı oluşturabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda Ocak 2015 ile Eylül 2021 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilmiş olan 37 miyokardit tanılı hasta retrospektif olarak incelendi.
2. Hastaların % 83,8'i erkekti. Hastalarımızın yaş ortalaması $13,4 \pm 3,9$ yaş olarak bulundu.
3. Hastaların %89,2'inde başvuru şikayeti göğüs ağrısı olup %16,2'sinde ateş %10,8'inde nefes darlığı idi.
4. Hastaların %10,8'inde taşikardi saptandı ve bu hastaların hiçbirinde eşlik eden ateş yoktu. Ateşsiz taşikardinin klinisyende miyokardit şüphesi uyandırmada önemli bir bulgu olabileceğini düşündük.
5. Hastaların %27'sinde EKG'de ST elevasyonu saptandı. Klinik takipte %35 hastanın EKG'lerinde patolojik değişiklikler tespit edildi. En sık patolojik EKG değişikliği ST elevasyonu (%24) olarak saptandı.
6. Hastaların %13,5'inde LV sistolik disfonksiyon en sık patolojik EKO bulgusu saptandı. Tedavi sonrası EF ve KF ortalamasının, tedavi öncesine göre yükseldiği görüldü.
7. Hastaların tamamında troponin, %72,9'unda CK-MB değeri yüksek saptandı. Bu durum bize, akut miyokarditte miyosit hasarını göstermede troponinin değerinin daha duyarlı olduğunu düşündürdü.
8. Çalışmamızda artmış beyaz küre ve CRP'nin miyokardit gelişimi açısından anlamlı olmadığı ancak yüksek beyaz küre ve artmış CRP değerlerinin tedavi sonrası normale döndüğü görüldü.
9. Çalışmamızda CRP yüksekliğinin prognoza etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p:0,92$) ancak WBC yüksekliği kötü prognozla ilişkili bulundu ($p<0,001$). Troponinin farklı kat yükseklikteki değerleri ile prognoz ilişkisine bakıldı, troponin değeri 10 kat ve üzeri (0.2 ve üstü) saptanan hastalarda prognozun daha iyi olduğu tespit edildi ($p<0,001$).
10. Hastalardan 12'sinin (%32,4) viral serolojine bakıldı ve 2 hastada (%16,2) viral serolojide patolojik özellik saptandı. %5,4 RSV-B, %2,7 influenza, %2,7 parainfluenza saptandı.

11. Tedavide 26 hasta (%70,2) NSAİD, 6 hasta (%16,2) IVIG, 3 hasta (%8,1) inotrop, 3 hasta (%8,1) plazmaferez, 3 hasta (%8,1) ECMO tedavisi aldı.
12. Hastaların izlem süresi ortalama $7,2 \pm 6,9$ gün saptandı. Yatış süresi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.
13. İzlemede hastaların %94,5'inin tamamen iyileşti. Hastalardan 1'inde mitral yetmezliğin devam ettiği, 1 hastanın hayatını kaybettiği saptandı.
14. Akut miyokarditli hastalarda hastaların akut miyokardit kabul edilme kriterleri çalışmadan çalışmaya değişmekte olup buna bağlı olarak hastalardaki klinik bulgular, fizik muayane bulguları, saptanan EKG anormallikleri ve aritmi sıklığı da değişim göstermektedir.
15. Akut miyokarditin kliniği nonspesifik ve genellikle kendini sınırlayan bir tablo olması nedeniyle birçok çalışmadaki akut miyokardit olgularının demografik özellikleri yanında klinik/laboratuvar ve görüntüleme sonuçları arasında farklılıklar olabilir.
16. Semptom odaklı tanı konulması nedeniyle yenidoğan ve süt çocuklarında tanısal anlamda zorluklar yaşanabilmektedir. Bu nedenle yenidoğan ve infant dönemi akut miyokarditleri yakalamak için şüphe eşiği daha düşük tutulmalı, gerekli tanısal incelemeler daha erken yapılmalıdır.
17. Akut miyokardit bazen fulminan bir seyir gösterebilir. Klinik izlemede olası kötüleşme olabileceği düşünülerek belli aralıklarla yeniden değerlendirilmesi ve gerekli tedavilerin uygulanması prognoz açısından önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circulation Research*. 2016;118(3):496-514.
2. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014;129(1):115-128.
3. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1639-146.
4. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, , et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1647-155.
5. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. *Med J Aust*. 2004 Feb 2;180(3):110-112.
6. Theleman KP, Kuiper JJ, Roberts WC. Acute myocarditis (predominately lymphocytic) causing sudden death without heart failure. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 1;88(9):1078-1083.
7. O'Connell JB, Robinson JA, Henkin RE, Gunnar RM. Immunosuppressive therapy in patients with congestive cardiomyopathy and myocardial uptake of gallium-67. *Circulation*. 1981 Oct;64(4):780-786.
8. Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, et al. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics*. 2007;120(6):1278-1285.
9. Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med*. 2009;27(8):942-947.
10. Dominguez F, Kuhl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschope C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Feb;69(2):178-187.
11. Allan C. Treatment and prognosis of myocarditis in children2022 (cited 2022 13.06). Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-myocarditis-in-children?source=history_widget.
12. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(3):466-472.
13. Di Filippo S. Improving outcomes of acute myocarditis in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(1):117-125.
14. Mounts AW, Amr S, Jamshidi R, et al. A cluster of fulminant myocarditis cases in children, Baltimore, Maryland, 1997. *Pediatr Cardiol*. 2001;22(1):34-39.
15. Strikas RA, Anderson LJ, Parker RA. Temporal and geographic patterns of isolates of nonpolio enterovirus in the United States, 1970-1983. *J Infect Dis*. 1986;153(2):346-351.
16. Spicer RL, Ware SM, Disease of the Myocardium. In: Kliegman RM, Geme JW, Schor NF editors. *Nelson Textbook of Paediatrics* 20th, Elsevier, Philadelphia.

17. Sato Y, Yamada T, Matsumori A. Hepatitis C virus and cardiomyopathy. In: Matsumori A, ed. *Cardiomyopathies and Heart Failure: Biomolecular, Infectious, and Immune Mechanisms*. Boston, Mass: Kluwer Academic Publishers; 2003:325–339.
18. Gore I, Saphir O. Myocarditis. A classification of 1402 cases. *Am Heart J*. 1947;34:827-830.
19. Roberts WC, Buchbinder NA. Right-sided valvular infective endocarditis. A clinicopathologic study of twelve necropsy patients. *Am J Med*. 1972;53:7-19
20. Park MK. *Cardiovascular infections*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2014.
21. Buckley R, Kliegman R, Stanton B, Geme JS, Schor N, Behrman R. *Nelson textbook of pediatrics*. 20 ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
22. Ünal N. Miyokarditler. *Klinik Pediatri*, 2002;1(3):114-121.
23. Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, Spurney CF, Klugman D. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):622-627.
24. Butts RJ, Boyle GJ, Deshpande SR, et al. Characteristics of Clinically Diagnosed Pediatric Myocarditis in a Contemporary Multi-Center Cohort. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(6):1175-1182.
25. Weber MA, Ashworth MT, Risdon RA, et al. Clinicopathological features of paediatric deaths due to myocarditis: an autopsy series. *Arch Dis Child*. 2008;93(7):594-598.
26. Liu PP, Opavsky MA. Viral myocarditis: receptors that bridge the cardiovascular with the immune system? *Circ Res*. 2000;86(3):253-254.
27. Sagar S, Liu PP, Cooper LT, Jr. Myocarditis. *Lancet*. 2012;379(9817):738-747.
28. Lee JK, Zaidi SH, Liu P, et al. A serine elastase inhibitor reduces inflammation and fibrosis and preserves cardiac function after experimentally-induced murine myocarditis. *Nat Med*. 1998;4(12):1383-1391.
29. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005;111(7):887-893.
30. Ağlamış Ö. Akut Viral Miyokardit Tanısı ile 2009-2016 Tarihleri Arasında Takip Edilen Hastaların Tanı, Tedavi ve İzlem Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Ankara: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2018.
31. Bonadio WA, Losek JD. Infants with myocarditis presenting with severe respiratory distress and shock. *Pediatr Emerg Care*. 1987;3(2):110-113.
32. Press S, Lipkind RS. Acute myocarditis in infants. Initial presentation. *Clin Pediatr (Phila)*. 1990;29(2):73-76.
33. Greenwood RD, Nadas AS, Fyler DC. The clinical course of primary myocardial disease in infants and children. *Am Heart J*. 1976;92(5):549-560.
34. Wang JN, Tsai YC, Lee WL, Lin CS, Wu JM. Complete atrioventricular block following myocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 2002;23(5):518-521.

35. Ramachandra G, Shields L, Brown K, Ramnarayan P. The challenges of prompt identification and resuscitation in children with acute fulminant myocarditis: case series and review of the literature. *J Paediatr Child Health*. 2010;46(10):579-582.
36. Matsuura H, Ichida F, Saji T, et al. Clinical Features of Acute and Fulminant Myocarditis in Children- 2nd Nationwide Survey by Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. *Circ J*. 2016;80(11):2362-2368.
37. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-2348, 48a-48d.
38. Snyder M. Pediatric viral myocarditis. *Air Med J*. 2003;22(4):6-8.
39. Friedman RA, Kearney DL, Moak JP, Fenrich AL, Perry JC. Persistence of ventricular arrhythmia after resolution of occult myocarditis in children and young adults. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(3):780-783.
40. Balaji S, Wiles HB, Sens MA, Gillette PC. Immunosuppressive treatment for myocarditis and borderline myocarditis in children with ventricular ectopic rhythm. *Br Heart J*. 1994;72(4):354-359.
41. Rajagopal SK, Almond CS, Laussen PC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis: a review of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Crit Care Med*. 2010;38(2):382-387.
42. Foerster SR, Canter CE, Cinar A, et al. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: an outcomes study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circ Heart Fail*. 2010;3(6):689-697.
43. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov 1;30(5):1354-1359
44. Park JP, Song J-M, Kim S-H, et al. In-hospital prognostic factors in patients with acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: A144–197 (abstr 1042– 1178).
45. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation*. 1997 Jan 7;95(1):163-168
46. Butto A, Rossano JW, Nandi D, et al. Elevated Troponin in the First 72 h of Hospitalization for Pediatric Viral Myocarditis is Associated with ECMO: An Analysis of the PHIS+ Database. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(6):1139-1143.
47. Eisenberg MA, Green-Hopkins I, Alexander ME, Chiang VW. Cardiac troponin T as a screening test for myocarditis in children. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(11):1173-1178.
48. Al-Biltagi M, Issa M, Hagar HA, Abdel-Hafez M, Aziz NA. Circulating cardiac troponins levels and cardiac dysfunction in children with acute and fulminant viral myocarditis. *Acta Paediatr*. 2010;99(10):1510-1516.

49. Soongswang J, Durongpisitkul K, Ratanarapee S, et al. Cardiac troponin T: its role in the diagnosis of clinically suspected acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy in children. *Pediatr Cardiol.* 2002;23(5):531-535.
50. Koulouri S, Acherman RJ, Wong PC, Chan LS, Lewis AB. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol.* 2004;25(4):341-346.
51. Molina KM, Garcia X, Denfield SW, et al. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(2):390-397.
52. Kane DA, Fulton DR, Saleeb S, et al. Needles in hay: chest pain as the presenting symptom in children with serious underlying cardiac pathology. *Congenit Heart Dis.* 2010;5(4):366-373.
53. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation.* 2006 Feb 14;113(6):876-890.
54. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, ACCF/ ACR/ AHA/ NASCI / SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 121: 2462–2508.
55. Kishimoto C, Hiraoka Y. Clinical and experimental studies in myocarditis. *Curr Opin Cardiol* 1994;9:349–356.
56. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1815-1822.
57. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. International consensus group on cardiovascular magnetic resonance in myocarditis. cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475-1487.
58. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation.* 2004;109:1250-1258
59. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998;97:1802 – 1809.
60. Brighenti M, Donti A, Giulia Gagliardi M, et al. Endomyocardial biopsy safety and clinical yield in pediatric myocarditis: An Italian perspective. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87(4):762-767.
61. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation.* 2007;116(19):2216-2233.

62. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1914-1931.
63. Bezold LI, Windle ML. *Coronary Artery Anomalies* 2015.
64. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008;118:e714-833.
65. Patnana SR, Seib PM. *Coarctation of the Aorta* 2015.
66. Mitchell SC, Froelich LA, Banas JS, Jr, Gilkerson MR. An epidemiologic assesment of primary endocardial fibro- elastosis. *Am J Cardiology* 1966; 18: 859-866.
67. Venugopalan P, Windle ML. *Endocardial Fibroelastosis* 2014.
68. Khilnani P, Singhi S, Lodha R, et al. Pediatric Sepsis Guidelines: Summary for resource-limited countries. *Indian J Crit Care Med.* 2010;14(1):41-52.
69. Goodman SI, Greene CL. Metabolic Disorders of the Newborn. *Pediatrics In Review.* 1994;15(9):359-365.
70. Corrado D, Van Tintelen PJ, McKenna WJ, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J.* 2020;41(14):1414-1429.
71. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation.* 2009;119(14):1977-2016.
72. Kirk R, Dipchand AI, Rosenthal DN, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of pediatric heart failure: Executive summary. (Corrected). *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(9):888-909.
73. Elkayam U, Bitar F, Akhter MW, et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2004;9(4):227-241.
74. Jefferies JL, Denfield SW, Price JF, et al. A prospective evaluation of nesiritide in the treatment of pediatric heart failure. *Pediatr Cardiol.* 2006;27(4):402-407.
75. de Caen AR, Berg MD, Chameides L, et al. Part 12: Pediatric Advanced Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015;132(18 Suppl 2):S526-542.
76. Singh RK, Yeh JC, Price JF. Diagnosis and treatment strategies for children with myocarditis. *Progress in Pediatric Cardiology.* 2016;43:23-30.

77. Schultz JC, Hilliard AA, Cooper LT, Jr., Rihal CS. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(11):1001-1009.
78. Heart Failure Society of A, Lindenfeld J, Albert NM, et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010;16(6):e1-194.
79. Khatib R, Reyes MP, Smith F, Khatib G, Rezkalla S. Enhancement of coxsackievirus B4 virulence by indomethacin. *J Lab Clin Med.* 1990;116(1):116-120.
80. Rezkalla S, Kloner RA, Khatib G, Smith FE, Khatib R. Effect of metoprolol in acute coxsackievirus B3 murine myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology.* 1988;12(2):412-414.
81. Saul JP, Scott WA, Brown S, et al. Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmias in children: a randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. *Circulation.* 2005;112(22):3470-3477.
82. Japanese Circulation Society (JCS) Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009). *Circ J* 2011;75:734 – 743.
83. Lin KY, Kerur B, Witmer CM, et al. Thrombotic events in critically ill children with myocarditis. *Cardiol Young.* 2014;24(5):840-847.
84. Klugman D, Berger JT, Sable CA, et al. Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multi-institutional analysis. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(2):222-228.
85. Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation.* 1994;89(1):252-257.
86. Prasad AN, Chaudhary S. Intravenous immunoglobulin in children with acute myocarditis and/or early dilated cardiomyopathy. *Indian Pediatr.* 2014;51(7):583-584.
87. Krueger GR, Ablashi DV. Human herpesvirus-6: a short review of its biological behaviour. *Intervirology* 2003;46:257 – 269
88. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2003;107(22):2793-2798.
89. Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon-beta treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(9):763-73.
90. Chen HS, Wang W, Wu SN, Liu JP. Corticosteroids for viral myocarditis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(10):CD004471.
91. Anderson BR, Silver ES, Richmond ME, Liberman L. Usefulness of arrhythmias as predictors of death and resource utilization in children with myocarditis. *Am J Cardiol.* 2014;114(9):1400-1405.
92. Wu MH, Wu ET, Wang CC, et al. Contemporary Postnatal Incidence of Acquiring Acute Myocarditis by Age 15 Years and the Outcomes From a Nationwide Birth Cohort. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(12):1153-1158.

93. Teele SA, Allan CK, Laussen PC, et al. Management and outcomes in pediatric patients presenting with acute fulminant myocarditis. *J Pediatr*. 2011;158(4):638-643 e1.
94. Miyake CY, Teele SA, Chen L, et al. In-hospital arrhythmia development and outcomes in pediatric patients with acute myocarditis. *Am J Cardiol*. 2014;113(3):535-540.
95. Gagliardi MG, Bevilacqua M, Bassano C, et al. Long term follow up of children with myocarditis treated by immunosuppression and of children with dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2004;90(10):1167-1171.
96. Lee KJ, McCrindle BW, Bohn DJ, et al. Clinical outcomes of acute myocarditis in childhood. *Heart*. 1999;82(2):226-233.
97. Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, Rose NR, Baughman KL. Clinicopathologic description of myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Dec;18(7):1617- 1626
98. Kılınç F. 2009-2017 Yılları Arasında İnönü Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde Takip Edilen 0-18 Yaş Arası Miyokardit Tanılı Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Malatya: İnönü; 2018.
99. Haider N, Shaikh AS, Wazir R, Atiq M. Clinicodemographic features and outcome of acute myocarditis in children admitted at tertiary care hospital. *Int J Cardiol*. 2016;221:42-45.
100. Fairweather D, Cooper LT, Blauwet LA. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*. 2013;38:7–46
101. Hsiao HJ, Hsia SH, Wu CT, et al. Clinical presentation of pediatric myocarditis in Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2011;52(3):135-139.
102. Dancea AB. Myocarditis in infants and children: A review for the paediatrician. *Paediatr Child Health*. 2001 ct; 6(8): 543-545.
103. Brett R. Anderson, Eric S. Silver, MD, Marc E. Richmond, MD, MS, and Leonardo Liberman, MD. Usefulness of Arrhythmias as Predictors of Death and Resource Utilization in Children With Myocarditis. *Am J Cardiol* 2014;114:1400 e1405.
104. Wu HP, Lin MJ, Yang WC, Wu KH, Chen CY. Predictors of Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Children with Acute Myocarditis. *Biomed Res Int*. 2017
105. Mogyorosy G, Felszeghy E, Kovacs T, et al. Pediatric myocarditis: A sentinel of non-cardiac chronic diseases? *Interv Med Appl Sci*. 2014;6(4):154-159.
106. Rodriguez-Gonzalez M, Sanchez-Codez MI, Lubian-Gutierrez M, Castellano-Martinez A. Clinical presentation and early predictors for poor outcomes in pediatric myocarditis: A retrospective study. *World J. Clin. Cases* 2019;7(5):548–561.
107. Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(1):227-232.
108. R. Faletti, M. Gatti, I. Baralis, et al. Clinical and magnetic resonance evolution of “infarct-like” myocarditis. 2017; 122:273–279.
109. B. Pinamonti, E. Alberti, A. Cigalotto, et al. Echocardiographic Findings in myocarditis. *Am J Cardiol* 1988;62:266-291-295.

110. Jhamnani S, Fuisz A, Lindsay J. The spectrum of electrocardiographic manifestations of acute myocarditis: An expanded understanding. *Journal of Electrocardiology* 47 (2014) 941–947
111. Reiss N, El-Banayosy A, Arusoglu L, Blanz U, Bairaktaris A, Koerfer R. Acute fulminant myocarditis in children and adolescents: the role of mechanical circulatory assist. *ASAIO J.* 2006 Mar-Apr;52(2):211-214.
112. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation.* 1994;90(1):613-622.
113. Casadonte JR, Mazwi ML, Gambetta KE, Palac HL, McBride ME, Eltayeb OM, et al. Risk factors for cardiac arrest or mechanical circulatory support in children with fulminant myocarditis. *Pediatr Cardiol* 2017; 38: 128–134.
114. Y. Cheng, H. Hsiao, S. Hsia, J. Lin, M. Wang, H. Chung et al. Analysis of clinical parameters and echocardiography as predictors of fatal pediatric myocarditis. *PLoS ONE* 14(3): e0214087.
115. Kobayashi D, Aggarwal S, Kheiwa A, Shah N. Myopericarditis in children: elevated troponin I level does not predict outcome. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 1040–1045.
116. Al-Akchar M, Bhimji SS. *Myocarditis, Acute.* Treasure Island (FL): Statpearls Publishing; 2017 Jun
117. Malkiel S, Kuan AP, Diamond B. Autoimmunity in heart disease: mechanisms and genetic susceptibility. *Mol Med Today* 1996;2:336 – 342.
118. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clinical chemistry.* 1995;41(9):1266-1272.
119. Maisch B, Hufnagel G, Kolsch S, et al. Treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy and (peri)myocarditis with immunosuppression and i.v. immunoglobulins. *Herz.* 2004;29(6):624-636.
120. Hetzer R, Stiller B. Technology insight: Use of ventricular assist devices in children. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3:377–386
121. Potapov EV, Stiller B, Hetzer R. Ventricular assist devices in children: current achievements and future perspectives. *Pediatr Transplant.* 2007;11:241–255.
122. Oda T, Yasunaga H, Tsutsumi Y. A child with influenza A (H1N1)-associated myocarditis rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *J Artif Organs* 2010;13:232–234.
123. Lin CH, Chang JS, Li PC. The rescue of acute fulminant myocarditis by extracorporeal membrane oxygenation in pediatric patients. *Acta Paediatr Taiwan* 2005;46:201–205.
124. Topkara VK, Dang NC, Barili F, Martens TP, George I, Cheema FH, et al. Ventricular assist device use for the treatment of acute viral myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 May;131(5):1190-1191



